

(19) 대한민국특허청 (KR)  
(12) 공개특허공보 (A)

(51) . Int. Cl. <sup>7</sup>  
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2002 - 0063854  
(43) 공개일자 2002년08월05일

(21) 출원번호	10 - 2002 - 7003507	(87) 국제공개번호	WO 2001/19828
(22) 출원일자	2002년03월15일	(87) 국제공개일자	2001년03월22일
번역문 제출일자	2002년03월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/25357		
(86) 국제출원출원일자	2000년09월15일		

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쑈, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/154,618 1999년09월17일 미국 (US)

(71) 출원인

에보트 게엠베하 운트 콤파니 카게  
독일 루드빅스하펜 67061 크놀스트라쎄

(72) 발명자

허스트가빈씨  
미국메사추세츠주01752말보로로버트로드112  
라퍼티폴  
미국메사추세츠주01581웨스트보로찰스타운드라이브722  
칼더우드데이비드  
미국메사추세츠주01702프라밍햄맥카티씨클4  
세인트앨레이스티븐  
영국엘이115알에이치레스터서로우보로베이크웰로드  
릿터쿠르트  
미국메사추세츠주02160뉴튼애쉬몬트애비뉴30

(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

---

(54) 치료제로서의 키나제 억제제

---

요약

본 발명은 키나제 억제제로서 유용한, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

색인어

키나제 억제제, 라세미체, 부분입체이성체, 광학이성체, 프로드럭, 생물학적 활성 대사물, 안과질환, 심혈관성 질환, 암, 당뇨병성 질환, 혈관 형성, 맥관형성, 단백질 키나제.

명세서

관련 출원

본원은 1999년 9월 17일자로 출원된 미국 가출원 제60/154,618호(이의 전문이 본원에 참조문헌으로서 삽입되어 있다)의 이권을 청구하고 있다.

배경기술

단백질 키나제로서 동정된 400개 이상의 효소가 있다. 이들 효소들은 표적 단백질 기질의 인산화 반응을 촉매한다. 이러한 인산화 반응은 통상적으로, ATP로부터의 포스페이트 그룹을 단백질 기질로 전이시키는 반응이다. 포스페이트가 전이된 표적 기질 내의 특정한 구조물은 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기이다. 이들 아미노산 잔기는 포스포릴 전이에 대한 표적 구조물이기 때문에, 이들 단백질 키나제 효소는 통상 티로신 키나제 또는 세린/트레오닌 키나제로서 지칭된다.

티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에서의 인산화 반응 및 이와 반대로 작용하는 포스파타제 반응은 다양한 세포내 시그널에 대한 반응(전형적으로 세포성 수용체를 통하여 매개됨), 세포성 기능 조절 및 세포성 과정의 활성화 또는 탈활성화의 근간이 되는 무수한 세포성 과정과 관련이 있다. 단백질 키나제의 캐스케이드는 종종, 세포내 시그널 형질도입에 참여하고, 이들 세포성 과정을 실현하는데 필요하다. 이들 단백질 키나제가 상기 과정들에 편재하기 때문에, 이들은 혈장막의 통합 부분 또는 세포질 효소로서 발견될 수 있거나, 또는 종종 효소 복합체의 성분들로서 핵에 국재될 수 있다. 다수의 경우에 있어서, 이들 단백질 키나제는, 세포성 과정이 특정 세포 내의 어느 부위에서 언제 발생되는지를 결정해주는 효소 및 구조 단백질 복합체의 필수 요소이다.

단백질 티로신 키나제. 단백질 티로신 키나제(PTK)는 세포성 단백질 내의 특정 티로신 잔기의 인산화 반응을 촉매하는 효소이다. 이들 기질 단백질의 해독후 변형물(중증, 효소 그 자체)은 세포 증식, 활성화 또는 분화를 조절하는 분자상 스위치로서 작용한다[참조: Schlessinger and Ulrich, 1992, Neuron 9:383 - 391]. 비정상적이거나 과도한 PTK 활성화, 양성 및 악성 증식성 장애 뿐만 아니라 면역계의 부적절한 활성화로부터 비롯된 질병(예: 자가면역 장애), 동종 이식 거부 및 그래프트 대 숙주 질병을 포함한 다수의 질병 상태에서 관찰되었다. 또한, 내피 세포 특이적 수용체 PTK, 예를 들면, KDR 및 Tie-2는 혈관형성 과정을 매개하므로, 암과 부적절한 혈관화와 관련된 질병[예: 당뇨병성 망막증, 노화 관련된 황반 변성으로 인한 용모막 혈관신생(neovascularization), 전선, 관절염, 미숙아 망막증, 유아 혈관증]의 진행을 지지해주는 것과 관련이 있다.

티로신 키나제는 수용체 유형일 수 있거나(세포외, 막관통 및 세포내 도메인을 가짐) 비-수용체 유형일 수 있다(전부 세포내임).

수용체 티로신 키나제(RTK). RTK는 다양한 생물학적 활성을 지닌 큰 계열의 막관통 수용체를 포함한다. 현재까지, 19개 이상의 별개의 RTK 아계열이 동정되었다. 수용체 티로신 키나제(RTK) 계열에는 각종 세포 유형의 성장과 분화에 매우 중요한 수용체가 포함된다[참조: Yarden and Ullrich, *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, *Cell* 61:243-254, 1990]. RTK의 내재된 기능은 리간드 결합시 활성화되는 것인데, 이로써 수용체와 다중 세포 기질이 인산화되어, 결과적으로 각종 세포성 반응이 발생된다[참조: Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61:203-212]. 따라서, 수용체 티로신 키나제 매개된 시그널 형질도입이 특이적 성장 인자(리간드)와의 세포외 상호작용에 의해 개시되어, 전형적으로 수용체 이량체화, 내재된 단백질 티로신 키나제 활성 자극 및 수용체 인산 전이 반응을 수반한다. 이로써, 세포내 시그널 형질도입 분자에 대한 결합 부위가 생성되어, 이로써 적절한 세포성 반응(예; 세포 분할, 분화, 대사성 효과, 세포외 미소환경의 변화)을 촉진시키는 세포질 시그널링 분자 스펙트럼과의 복합체가 형성된다[참조: Schlessinger and Ullrich, 1992, *Neuron* 9:1-20].

SH2(src 상동성 -2) 또는 포스포티로신 결합성(PTB) 도메인을 갖는 단백질은 활성화된 티로신 키나제 수용체 및 이들의 기질과 고친화도로 결합되어 시그날을 세포 내로 변식시킨다. 이들 도메인 모두는 포스포티로신을 인식한다[참조: Fantl et al., 1992, *Cell* 69:413-423; Songyang et al., 1994, *Mol. Cell. Biol.* 14:2777-2785; Songyang et al., 1993, *Cell* 72:767-778; and Koch et al., 1991, *Science* 252:668-678; Shoelson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, *Curr. Opin. Struct. Biol.* (1997), 7(6), 835-838]. 수용체 티로신 키나제(RTK)와 결합되는 몇몇 세포내 기질 단백질이 동정되었다. 이들을 두 가지 주요 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 촉매적 도메인을 갖는 기질; 및 (2) 이러한 도메인이 결여되어 있지만, 어댑터로서 작용하고 촉매적 활성 분자와 결합되는 기질[참조: Songyang et al., 1993, *Cell* 72:767-778]. 수용체 또는 단백질과 이들 기질의 SH2 또는 PTB 도메인 간의 상호작용의 특이성은 인산화된 티로신 잔기를 바로 둘러싸고 있는 아미노산 잔기에 의해 결정된다. 예를 들면, 특정한 수용체 상의 포스포티로신 잔기를 둘러싸고 있는 아미노산 서열과 SH2 도메인 간의 결합 친화성 차이는 관찰된 이들의 기질 인산화 프로파일 차이와 상관이 있다[참조: Songyang et al., 1993, *Cell* 72:767-778]. 관찰 결과는, 각각의 수용체 티로신 키나제의 기능이 이의 발현 패턴과 리간드 이용 가능성 뿐만 아니라 특정한 수용체에 의해 활성화되는 하류 시그널 형질도입 경로 배열, 및 상기 자극 시간과 기간에 의해서 결정된다는 것을 제시해준다. 따라서, 인산화 반응은 특이적 성장 인자 수용체 뿐만 아니라 분화 인자 수용체에 의해 동원된 시그널링 경로의 선택성을 결정해주는 중요한 조절 단계를 제공해준다.

몇몇 수용체 티로신 키나제, 예를 들면, FGFR-1, PDGFR, TIE-2 및 c-Met, 및 이와 결합되는 성장 인자가 혈관형성 과정에 관여하긴 하지만, 몇몇은 혈관형성 과정을 간접적으로 증진시킬 수 있는 것으로 제시된 바 있다[참조: Mustonen and Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995]. "테아 칸 키나제 1" (FLK-1)로서 공지된, 이러한 수용체 티로신 키나제 중의 하나가 유형 III 아부류의 RTK의 구성원이다. 사람 FLK-1에 대한 또다른 선택적인 명칭은 "키나제 삽입 도메인-함유 수용체" (KDR)이다[참조: Terman et al., *Oncogene* 6:1677-83, 1991]. FLK-1/KDR에 대한 또다른 명칭은 "혈관성 내피 세포 성장 인자 수용체 2" (VEGFR-2)인데, 이는 이것이 VEGF와 고친화도로 결합되기 때문이다. FLK-1/VEGFR-2의 쥐과 버전은 또한, NYK로 명명되어 왔다[참조: Oelrichs et al., *Oncogene* 8(1):11-15, 1993]. 마우스, 랫트 및 사람 FLK-1를 암호화하는 DNA가 분리되었고, 이의 뉴클레오타이드 및 암호화된 아미노산 서열이 보고되었다[참조: Matthews et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:9026-30, 1991; Terman et al., 1991, 상기 참조; Terman et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 187:1579-86, 1992; Sarzani et al., 상기 참조; and Millauer et al., *Cell* 72:835-846, 1993]. 문헌[Millauer et al., 상기 참조]에 보고된 바와 같은 다수의 연구 결과는, VEGF 및 FLK-1/KDR/VEGFR-2가 혈관성 내피 세포의 증식, 및 혈관 형성 및 성장(이는 각각 맥관형성 과정 및 혈관형성 과정으로 불리워짐)에 있어 중요한 역할을 하는 리간드-수용체 쌍이라는 것을 제시해준다.

"fms-유사 티로신 키나제-1" (Flt-1)로 명명된 또다른 유형 III 아부류 RTK는 FLK-1/KDR과 관련이 있다[참조: DeVries et al., Science 255:989-991, 1992; Shibuya et al., Oncogene 5:519-524, 1990]. Flt-1에 대한 또 다른 명칭은 "혈관성 내피 세포 성장 인자 수용체 1" (VEGFR-1)이다. 지금까지, FLK-1/KDR/VEGFR-2 및 Flt-1/VEGFR-1 아계열의 구성원이 주로 내피 세포 상에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. 이들 아부류 구성원은 리간드의 혈관성 내피 세포 성장 인자(VEGF) 계열 구성원에 의해 특이적으로 자극된다[참조: Klagsburn and D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259-270, 1996]. 혈관성 내피 세포 성장 인자(VEGF)는 FLK-1/KDR과의 결합 보다는 Flt-1과 고친화도로 결합되며, 혈관성 내피 세포에 대해 분열 촉진성이다[참조: Terman et al., 1992, 상기 참조; Mustonen et al., 상기 참조; DeVries et al., 상기 참조]. Flt-1은 혈관 발생 동안 내피 체제에 필수적인 것으로 여겨진다. Flt-1 발현은 마우스 배아에서 초기 혈관 발생과 연관이 있고, 상처 치유 동안의 혈관신생과 연관이 있다[Mustonen and Alitalo, 상기 참조]. 단핵구, 파골 세포 및 골아세포에서 뿐만 아니라 신장 사구체와 같은 성인 기관에서 Flt-1이 발현된다는 것은, 세포 성장과 관련이 없는 상기 수용체에 대한 부가의 기능을 제시하고 있다[Mustonen and Alitalo, 상기 참조].

앞서 언급된 바와 같이, 최근의 증거는 VEGF가 정상적인 혈관형성 과정과 병리학적인 혈관형성 과정 모두의 자극에 관여하고 있다는 것을 제시해준다[참조: Jakeman et al., Endocrinology 133:848-859, 1993; Kolch et al., Breast Cancer Research and Treatment 36:139-155, 1995; Ferrara et al., Endocrine Reviews 18(1):4-25, 1997; Ferrara et al., Regulation of Angiogenesis (ed. L.D. Goldberg and E.M. Rosen), 209-232, 1997]. 또한, VEGF는 혈관 투과성의 제어 및 개선과 관련이 있다고 보고되었다[참조: Connolly, et al., J. Biol. Chem. 264:20017-20024, 1989; Brown et al., Regulation of Angiogenesis (ed. L.D. Goldberg and E.M. Rosen), 233-269, 1997]. 문헌[참조: Ferrara et al., J. Cell. Biochem. 47:211-218, 1991]에 기재된 4가지 종을 포함한, mRNA를 또 다르게 스플라이싱함으로써 비롯된 상이한 형태의 VEGF가 보고되었다. 분비된 종의 VEGF와 주로 세포 관련 종의 VEGF 모두가 상기 페라라(Ferrara) 등에 의해 동정되었으며, 당해 단백질은 디설파이드 연결된 이량체의 형태로 존재하는 것으로 공지되어 있다.

VEGF의 몇몇 관련 동족체가 최근에 동정되었다. 그러나, 정상적인 생리학적 과정과 질병 과정에서의 이들의 역할은 아직까지 명료하게 밝혀지지 않았다. 또한, VEGF 계열 구성원은 종종 다수의 조직에서 VEGF와 함께 발현되고, 일반적으로 VEGF와 헤테로 이량체를 형성할 수 있다. 이러한 특성은 상기 헤테로 이량체의 수용체 특이성과 생물학적 효과를 변화시킬 수도 있고, 또한 다음에 예시된 바와 같은 이들의 특이적 기능을 명료하게 밝혀내는 것을 어렵게 만든다[참조: Korpelainen and Alitalo, Curr. Opin. Cell Biol., 159-164, 1998; 및 이에 인용된 참조문헌].

태반 성장 인자(PlGF)는 VEGF 서열과 상당한 상동성을 나타내는 아미노산 서열을 갖는다[참조: Park et al., J. Biol. Chem. 269:25646-54, 1994; Maglione et al., Oncogene 8:925-31, 1993]. VEGF의 경우와 같이, 상이한 종의 PlGF가 mRNA의 대체 스플라이싱으로부터 유발되고, 이러한 단백질은 이량체 형태로 존재한다[Park et al. 상기 참조]. PlGF-1 및 PlGF-2는 Flt-1과 고친화도로 결합되고, PlGF-2는 또한 뉴로필린-1과 우선적으로 결합되지만[참조: Migdal et al., J. Biol. Chem. 273(35):22272-22278], 이들 중 어느 것도 FLK-1/KDR과는 결합되지 않는다[Park et al. 상기 참조]. PlGF는 VEGF가 저농도로 존재하는 경우에, 내피 세포에 대한 VEGF의 분열 촉진 효과와 혈관 투과성 모두를 증진시키는 것으로 보고되었다(이는 헤테로 이량체 형성에 기인된 것으로 알려짐)[Park et al. 상기 참조].

VEGF-B는 Flt-1/VEGFR-1과 결합하는 것으로 보이는 2개의 이소형(167 및 185 잔기)으로서 생성된다. 이는 유로 키나제 유형 플라스미노겐 활성화제 및 플라스미노겐 활성화제 억제제 1의 발현과 활성 조절을 통하여 세포의 매트릭스 분해, 세포 유착 및 이동을 조절하는데 관여할 수 있다[참조: Pepper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1998), 95(20):11709-11714].

VEGF-C는 본래, 림프계 내피 세포에 의해 주로 발현되는 VEGFR-3/Flt-4에 대한 리간드로서 클론되었다. 이의 완전히 프로세싱된 형태에서는, VEGF-C가 또한 KDR/VEGFR-2와 결합할 수 있고, 시험관내에서의 내피 세포의 증식과 이동 및 생체내 모델에서의 혈관형성 과정을 자극할 수 있다[참조: Lymboussaki et al., Am. J. Pathol. (1998), 153(2):395-403; Witzénbichler et al., Am. J. Pathol. (1998), 153(2), 381-394]. VEGF-C의 형질전환성 과 발현은 단지 림프관의 증식과 확대를 유발시키지만, 혈관에는 영향을 미치지 않는다. VEGF와는 달리, VEGF-C의 발현은 저산소증에 의해 유도되지 않는다[참조: Ristimäki et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(14), 8413-8418].

가장 최근에 발견된 VEGF-D는 VEGF-C와 구조적으로 매우 유사하다. VEGF-D는 2가지 이상의 VEGFRs인 VEGFR-3/Flt-4 및 KDR/VEGFR-2와 결합하여 이를 활성화시키는 것으로 보고된다. 이는 본래, 섬유아세포에 대한 c-fos 유도성 분열 촉진 인자로서 클론되었고, 폐와 피부의 간엽 세포에서 가장 두드러지게 발현된다[Achen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1998), 95(2), 548-553; 및 이에 인용된 참조문헌].

VEGF에 관해서 언급하면, VEGF-C와 VEGF-D는 피부 조직 내로 주사된 경우에, 마일즈(Miles) 검정에서 생체내 혈관 투과성 증가를 유도시키는 것으로 청구되었다[PCT/US97/14696; WO 98/07832, Witzénbichler et al. 상기 참조]. 이들이 발현된 조직 내에서의 혈관 투과성 항진(vascular hyperpermeability)과 내피 반응을 조절하는데 있어서 이들 리간드의 생리학적 역할과 중요성은 확실치 않다.

KDR/Flk-1 수용체를 우선적으로 활용하고 헤파린 결합성 도메인을 사용하지 않고서도 강력한 유사분열 활성을 수반하는, 바이러스적으로 암호화된 신규한 유형의 혈관성 내피 성장 인자인 VEGF-E(NZ-7 VEGF)가 최근에 보고되었다[참조: Meyer et al., EMBO J. (1999), 18(2), 363-374; Ogawa et al., J. Biol. Chem. (1998), 273(47), 31273-31282]. VEGF-E 서열은 포유류 VEGF와 약 25% 상동률을 나타내고, 이는 파라폭스바이러스(parapoxvirus) Orf 바이러스(OV)에 의해 암호화된다. 이러한 파라폭스바이러스는 양과 염소를 발병시키고, 때때로 사람을 발병시켜, 혈관형성 과정과 관련된 병변을 발생시킨다. VEGF-E는 염기성 도메인도 없고 헤파린에 대한 친화성도 없지만, 모든 포유류 VEGFs에 존재하는 특징적인 시스테인 knot 모티프를 지닌 약 20kDa의 이량체이고, 이는 놀랍게도, VEGF-A의 헤파린 결합성 VEGF165 이소형과 유사한 효능과 생체 활성을 보유하고 있는 것으로 밝혀졌는데, 즉 인자 돌라는 조직 인자(TF)의 방출, 시험관내에서 배양된 혈관성 내피 세포의 증식, 화학주성 및 성장, 및 생체내에서의 혈관형성 과정을 자극한다. VEGF165와 같이, VEGF-E는 VEGF 수용체-2(KDR)와 고친화도로 결합하여 수용체 자가인산화 유발시키고 자유 세포내  $Ca^{2+}$  농도의 이상(biphasic) 상승을 가져다주지만, VEGF165와는 달리, VEGF-E는 VEGF 수용체-1(Flt-1)과 결합되지 않았다.

VEGF 및 VEGFRs의 기타 동족체에 관해 밝혀진 사항과 리간드 및 수용체 헤테로 이량체화에 대한 선행 조건에 근거하면, 이러한 VEGF 동족체의 작용은 VEGF 리간드 헤테로 이량체의 형성 및/또는 수용체의 헤테로 이량체화, 또는 아직까지 밝혀지지 않은 VEGFR에 대한 결합과 관련이 있을 수 있다[Witzénbichler et al. 상기 참조]. 또한, 최근의 보고서는 뉴로필린-1[Migdal et al. 상기 참조] 또는 VEGFR-3/Flt-4[Witzénbichler et al. 상기 참조], 또는 KDR/VEGFR-2 이외의 수용체가 혈관 투과성 유도와 관련될 수 있다는 것을 제시하고 있다[참조: Stacker, S.A., Vitali, A., Domagala, T., Nice, E., and Wilks, A.F., "Angiogenesis and Cancer" Conference, Amer. Assoc. Cancer Res., Jan. 1998, Orlando, FL; Williams, Diabetologia 40:S118-120(1997)]. 지금까지, VEGF-매개된 혈관 투과성 항진에 있어서의 KDR의 필수적인 역할에 관한 어떠한 직접적인 증거도 보고된 바 없다.

비-수용체 티로신 키나제. 비-수용체 티로신 키나제는 세포의 서열과 막관통 서열이 결핍된 세포성 효소의 집합체를

나타낸다. 현재, 11개의 아계열(Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK)를 포함하는 24가지 이상의 개별적인 비-수용체 티로신 키나제가 동정되었다. 현재, 비-수용체 티로신 키나제의 Src 아계열은 가장 다수의 수의 PTKs로 구성되며, 이에 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk가 포함된다. Src 아계열의 효소가 발암 및 면역 반응과 연관이 있었다. 비-수용체 티로신 키나제에 관한 보다 상세한 논의가 본원에 참조문헌으로서 삽입된 문헌[참조: Bolen, 1993, Oncogene 8:2025 - 2031]에 제공되어 있다.

RTK이거나 비-수용체 티로신 키나제인 다수의 티로신 키나제가 암, 건선 및 기타 과증식성 장애 또는 과면역 반응을 포함한 다수의 병리학적 질환과 관련된 세포성 시그널링 경로와 연관이 있는 것으로 밝혀졌다.

PTK를 조절하기 위한 화합물 개발. 세포 증식의 제어, 조절 및 조정, 비정상적인 세포 증식과 연관된 질병과 장애에 대한 PTK의 중요성이 추정된다는 측면에서, 돌연변이체 리간드(미국 특허 제4,966,849호), 가용성 수용체 및 항체[참조: WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci 90:10705 - 09; Kim et al., 1993, Nature 362:841 - 844], RNA 리간드[참조: Jellinek et al., Biochemistry 33:10450 - 56; Takano, et al., 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al. 1992, Exp. Cell Res. 199:56 - 62; Wright, et al., 1992, J. Cellular Phys. 152:448 - 57] 및 티로신 키나제 억제제[참조: WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; 미국 특허 제5,330,992호; Mariani, et al., 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268]의 사용을 포함한, 각종 접근법을 사용하여 수용체 및 비-수용체 티로신 키나제 "억제제"를 동정하기 위해 많이 시도되어 왔었다.

보다 최근에는, 티로신 키나제 억제제로서 작용하는 작은 분자를 동정하기 위한 시도가 수행되었다. 예를 들면, 비스 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 헥테로사이클릭 아릴 화합물(PCT WO 92/20642) 및 비닐렌-아자인돌 유도체(PCT WO 94/14808)가 일반적으로 티로신 키나제 억제제로서 보고되었다. 스티릴 화합물(미국 특허 제5,217,999호), 스티릴-치환된 피리딘 화합물(미국 특허 제5,302,606호), 특정 퀴나졸린 유도체(EP 공개특허공보 제0 566 266 A1호; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4):475 - 478), 셀레노인돌 및 셀레나이드(PCT WO 94/03427), 트리사이클릭 폴리하이드록실 화합물(PCT WO 92/21660) 및 벤질포스폰산 화합물(PCT WO 91/15495)이 암 치료용 티로신 키나제 억제제로서 유용한 화합물로서 보고되었다. 아닐리노신놀린(PCT WO 97/34876) 및 퀴나졸린 유도체 화합물(PCT WO 97/22596; PCT WO 97/42187)이 혈관형성 과정 및 혈관 투과성의 억제제로서 보고되었다.

또한, 세린/트레오닌 키나제 억제제로서 작용하는 작은 분자를 동정하기 위한 시도가 수행되었다. 예를 들면, 비스(인돌릴말레이미드) 화합물이 특정한 PKC 세린/트레오닌 키나제 이소형(이의 시그널 형질도입성 기능은 VEGF-관련 질병에서 변화된 혈관 투과성과 관련 있음)을 억제하는 것으로서 보고되었다(PCT WO 97/40830; PCT WO 97/40831).

#### Plk - 1 키나제 억제제

Plk - 1은 세포 주기 진행의 중요한 조절인자인 세린/트레오닌 키나제이다. 이는 유사분열 방추 장치의 동적 기능과 어셈블리에서 중요한 역할을 한다. Plk - 1 및 관련 키나제는 또한, 기타 세포 주기 조절인자, 예를 들면, 사이클린 - 의존적 키나제의 활성화 및 불활성화와 밀접하게 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 고수준의 Plk - 1 발현은 세포 증식 활성화와 연관이 있다. 이는 종종 각종 기원의 악성 종양에서 발견된다. Plk - 1 억제제는 유사분열 방추와 부적절하게 활성화된 사이클린 - 의존적 키나제가 관여한 프로세스들을 봉쇄시킴으로써 암 세포 증식을 차단시키는 것으로 예상된다.

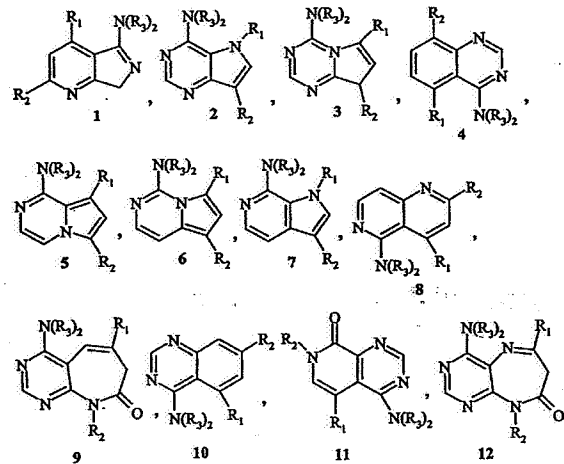
Cdc2/사이클린 B 키나제 억제제(Cdc2는 cdk1로서 공지되기도 한다)

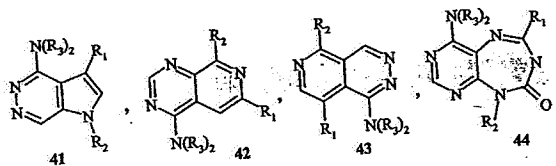
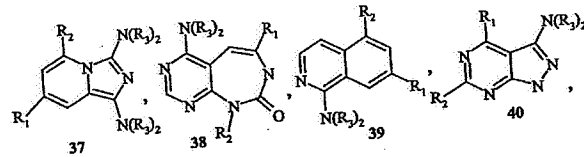
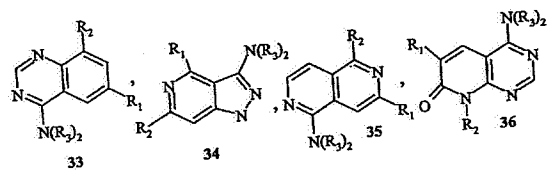
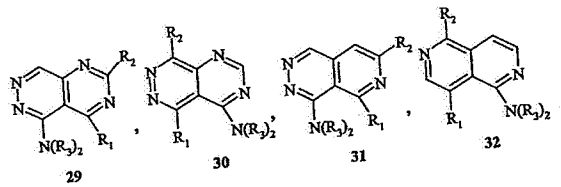
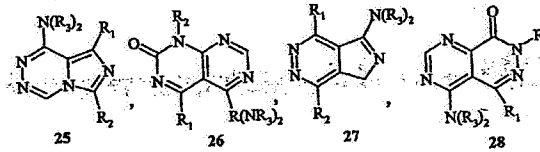
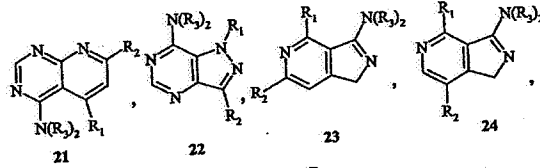
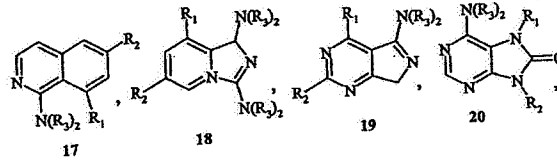
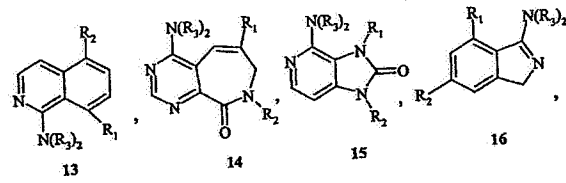
Cdc2/사이클린 B는 사이클린 - 의존적 키나제(cdk) 계열에 속하는 또다른 세린/트레오닌 키나제 효소이다. 이들 효소는 세포 주기 진행의 각종 상들 간의 중요한 전이 반응에 관여한다. 암을 입증해주는 제어되지 않은 세포 증식이, 이들 세포에서 증가된 cdk 활성에 의존적인 것으로 간주된다. Cdc2/사이클린 B 키나제 억제제에 의한 암 세포에서의 증가된 cdk 활성 억제는 증식을 억제시킬 수 있고, 세포 주기 진행의 정상적인 제어를 복구시킬 수 있다.

따라서, 비정상적이거나 부적절한 세포 증식, 분화 또는 대사를 조절 및 조정하기 위하여 수용체 및 비-수용체 티로신 및 세린/트레오닌 키나제의 활성을 조정함으로써 시그널 형질도입과 세포성 증식을 특이적으로 억제시키는 유효한 작은 분자를 동정하는 것이 요망된다. 특히, 혈관형성 과정에 필수적인 티로신 키나제의 기능, 또는 부종, 복수증, 유출, 삼출, 및 거대분자 일혈 및 매트릭스 침착을 유발시키는 혈관 투과성 항진 형성 뿐만 아니라 이와 연관된 장애를 특이적으로 억제시키는 방법 및 화합물을 동정하는 것이 유익할 것이다.

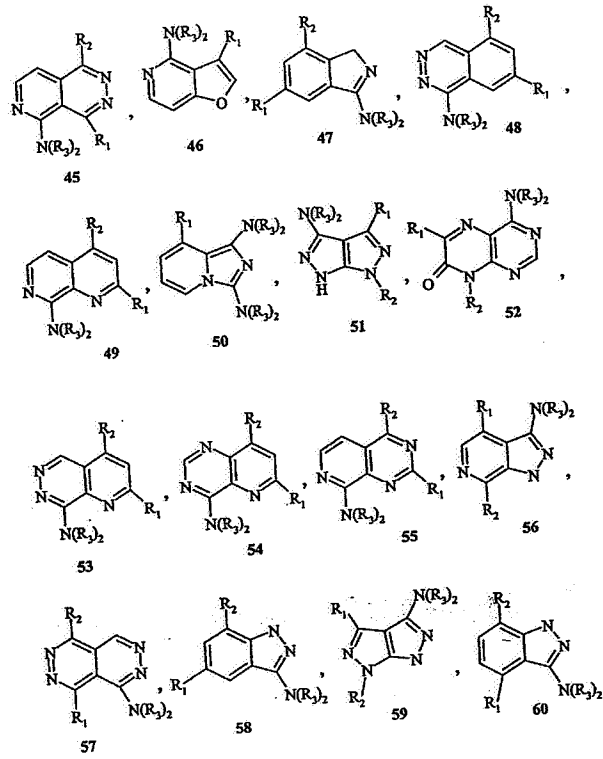
#### 발명의 요약

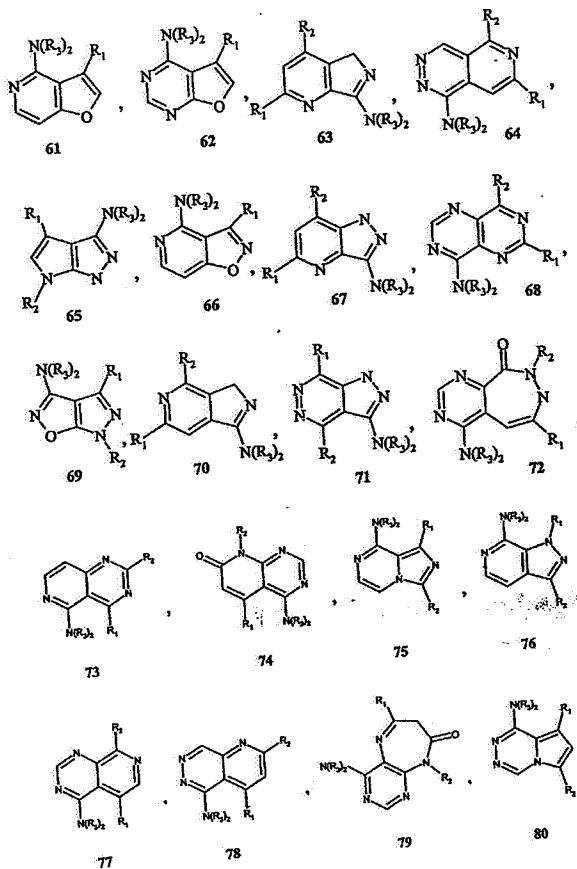
본 발명은 다음 화학식 1 내지 109로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 이의 라세믹 부분입체이성체, 성 혼합물, 광학 이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 제공한다:

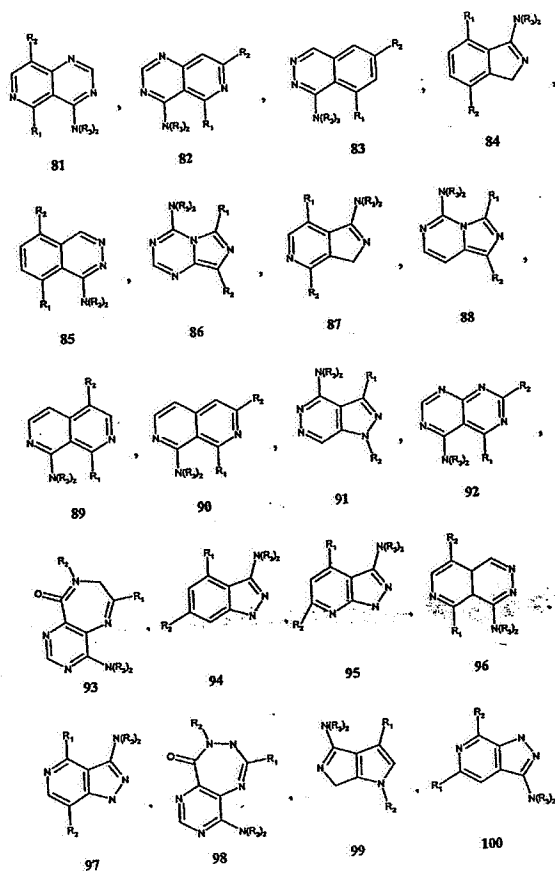


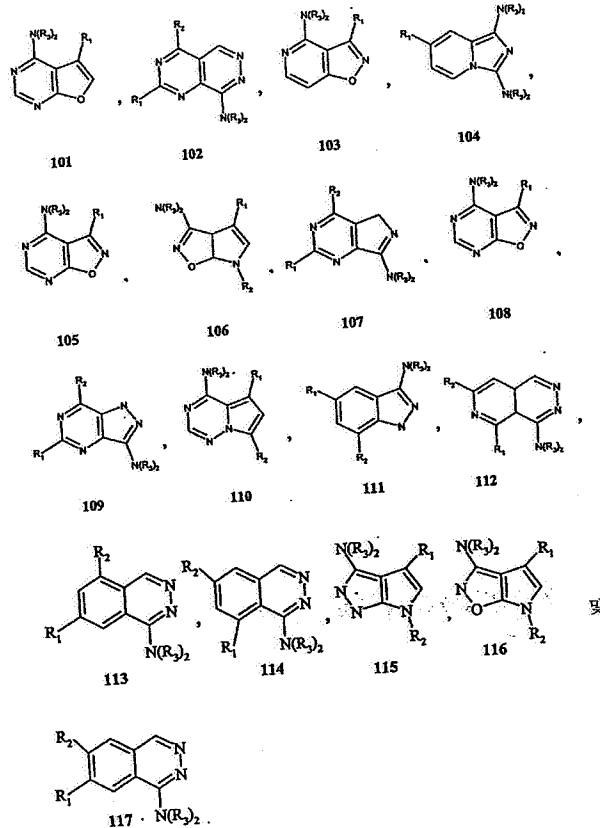




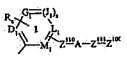
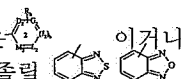
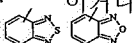








상기식에서,

R<sub>1</sub>은 화학식 의 그룹[여기서, Z<sup>100</sup>은 이거나, 사이클로알킬, 나프틸, 테트라하이드로나 프틸, 벤조티에닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조사줄릴, 벤조티아줄릴, , 티아줄릴, 벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 인돌릴, 이속사줄릴, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피라줄릴, 피롤릴, 옥사줄릴, 이소티아줄릴, 옥사디아줄릴, 티아디아줄릴, 인돌리닐, 인다줄릴, 벤조이소티아줄릴, 피리도-옥사줄릴, 피리도-티아줄릴, 피리미도-옥사줄릴, 피리미도-티아줄릴 및 벤즈이미다줄릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 R<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 그룹이고;

Z<sup>110</sup>은 공유 결합이거나, 또는 알킬, CN, OH, 할로젠, NO<sub>2</sub>, COOH, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 및 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)이며;

Z<sup>111</sup>은 공유 결합, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 또는 임의로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-사이클로알킬-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(여기서, 임의로 치환된 그룹은 알킬, CN, OH, 할로젠, NO<sub>2</sub>, COOH, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 및 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이고;

$R_a$  및  $R_b$ 는 각각, 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)H$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)O$ -알킬, 치환되거나 치환되지 않은 카복사미도, 테트라졸릴, 트리플루오로메틸카보닐아미노, 트리플루오로메틸설포아미도, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미도 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오,  $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ ,  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ ,  $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ ,  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$ ,  $R_c$  및  $CH_2OR_c$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 나타내며;

$R_c$ 는 각각 독립적으로, 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴,  $-CH_2-NR_dR_e$ ,  $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$ ,  $-W-(CH_2)_t-O$ -알킬,  $-W-(CH_2)_t-S$ -알킬 또는  $-W-(CH_2)_t-OH$ 이고;

$Z^{105}$ 는 각각 독립적으로, 공유결합 또는  $(C_1-C_6)$ 이며;

$Z^{200}$ 은 각각 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6)$ , 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6)$ -페닐이고;

$R_d$  및  $R_e$ 는 각각 독립적으로, H, 알킬, 알카노일 또는  $SO_2$ -알킬이거나;  $R_d$ ,  $R_e$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자는 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;  $t$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 6의 정수이며;  $W$ 는 각각 독립적으로, 직접 결합, 또는 O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  또는  $NR_f$  (여기서,  $R_f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)이다]이거나;

$R_1$ 은 환 2와 융합된 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이며;

$R_3$ 은 수소, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 알콕시이고;

A는  $-O-$ ;  $-S-$ ;  $-S(O)_p-$ ;  $-N(R)-$ ;  $-N(C(O)OR)-$ ;  $-N(C(O)R)-$ ;  $-N(SO_2R)-$ ;  $-CH_2O-$ ;  $-CH_2S-$ ;  $-CH_2N(R)-$ ;  $-CH(NR)-$ ;  $-CH_2N(C(O)R)-$ ;  $-CH_2N(C(O)OR)-$ ;  $-CH_2N(SO_2R)-$ ;  $-CH(NHR)-$ ;  $-CH(NHC(O)R)-$ ;  $-CH(NHSO_2R)-$ ;  $-CH(NHC(O)OR)-$ ;  $-CH(OC(O)R)-$ ;  $-CH(OC(O)NHR)-$ ;  $-CH=CH-$ ;  $-C(=NOR)-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-CH(OR)-$ ;  $-C(O)N(R)-$ ;  $-N(R)C(O)-$ ;  $-N(R)S(O)_p-$ ;  $-OC(O)N(R)-$ ;  $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$ ;  $-N(R)C(O)O-$ ;  $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$ ;  $-S(O)_pN(R)-$ ;  $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$ ;  $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$ ;  $-N(C(O)R)S(O)_p-$ ;  $-N(R)S(O)_pN(R)-$ ;  $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$ ;  $-C(O)N(R)C(O)-$ ;  $-S(O)_pN(R)C(O)-$ ;  $OS(O)_pN(R)-$ ;  $-N(R)S(O)_pO-$ ;  $-N(R)S(O)_pC(O)-$ ;  $-SO_pN(C(O)R)-$ ;  $-N(R)SO_pN(R)-$ ;  $-C(O)O-$ ;  $-N(R)P(OR_g)O-$ ;  $-N(R)P(OR_g)-$ ;  $-N(R)P(O)(OR_g)O-$ ;  $-N(R)P(O)(OR_g)-$ ;  $-N(C(O)R)P(OR_g)O-$ ;  $-N(C(O)R)P(OR_g)-$ ;  $-N(C(O)R)P(O)(OR_g)O-$  또는  $-N(C(O)R)P(OR_g)-$  [여기서, R은 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;  $R_g$ 는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이며;  $p$ 는 1 또는 2이거나; 또는 인 함유 그룹에서, 질소 원자, 인 원자, R 및  $R_g$ 는 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성한다]이거나;

A는  $NRSO_2$  이고, R,  $R_a$  및 질소 원자는 함께, 환 1에 융합된 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

$R_2$ 는  $-Z^{101}-Z^{102}$  이고;

$Z^{101}$ 은 공유 결합,  $-(C_1-C_6)-$ ,  $-(C_1-C_6)-O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$  또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이며;

$Z^{102}$ 는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 그룹, 또는 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로바이사이클릭 그룹이고;

치환된 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로바이사이클릭 그룹은 하이드록실, 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 설포아미도, 치환되거나 치환되지 않은 우레이도, 치환되거나 치환되지 않은 카복시아미도, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 옥소, 하나 이상의 질소 원자, 하나 이상의 산소 원자 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 포화, 불포화 또는 방향족의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며;

질소 원자는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹에 의해 독립적으로 임의로 치환되거나;

$R_2$ 는 화학식 B-E[여기서, B는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬카보닐, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬카보닐 그룹이고; E는 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬카보닐아미노, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 아틸이다]이고;

$a$ 는 1이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $J_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$ 은  $CR_a$  및  $N$ 으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는데, 단  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $J_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 둘 이상은  $CR_a$  이거나;

$a$ 는 0이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 하나는  $NR_a$  이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 하나는  $CR_a$  이며, 나머지는  $CR_a$  및  $N$ (여기서,  $R_a$ 는 위에서 정의한 바와 같다)으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

$b$ 는 1이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $J_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$ 는  $CR_a$  및  $N$ 으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는데, 단  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $J_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 둘 이상은  $CR_a$  이거나;

$b$ 는 0이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 하나는  $NR_a$  이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 하나는  $CR_a$  이며, 나머지는  $CR_a$  및  $N$ (여기서,  $R_a$ 는 위에서 정의한 바와 같다)으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

$n$ 은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

각각의 식 1 내지 117이 본 발명의 바람직한 양태이다.

본 발명의 화합물은 세린/트레오닌 및 티로신 키나제의 억제제로서 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 과증식성 질병, 특히 암 및 혈관형성 과정에 중요한 티로신 키나제의 억제제로서 유용하다. 예를 들면, 이들 화합물 중의 특정 화합물은 KDR, Flt-1, FGFR, PDGFR, c-Met, TIE-2 또는 IGF-1-R과 같은 수용체 키나제의 억제제이다. 이들 화합물은 항-혈관형성이기 때문에, 이들은 혈관형성 과정이 중요한 요소인 질병 상태의 진행을 억제시키는데 중요한 물질이다. 본 발명의 특정 화합물은 PKCs, erk, MAP 키나제, cdks, Plk-1 또는 Raf-1과 같은 세린/트레오닌 키나제의 억제제로서 유효하다. 이들 화합물은 암과 과증식성 장애를 치료하는데 유용하다. 또한, 특정 화합물은 Src(예: Ick, blk 및 lyn), Tec, Csk, Jak, Map, Nik 및 Syk 계열과 같은 비-수용체 키나제의 유효한 억제제이다. 이들 화합물은 암, 과증식성 질병 및 면역학적 질병을 치료하는데 유용하다.

본 발명의 특정 화합물은 VEGF - 관련 자극의 존재하에 또는 이와 연계해서 사용되는 경우에는, 항 - 혈관형성성(특히 하나 이상의 VEGFR 억제제와 조합하여) 또는 프로 - 혈관형성성일 수 있는 선택적인 TIE - 2 키나제 억제제이다. 이러한 방식으로, 상기 억제제는, 예를 들면, 허혈증, 경색 또는 폐색증을 치료하거나 또는 상처 치유를 증진시키기 위해 치료학적 혈관형성 과정을 증진시키는데 사용할 수 있다.

본 발명은 화학식 1 내지 109의 화합물을 키나제의 효소 활성을 억제시키는데 충분한 농도로 당해 키나제에 투여하는 것을 포함하여, 티로신 키나제 및 세린/트레오닌 키나제의 키나제 활성을 억제시키는 방법을 제공한다.

본 발명에는 추가로, 약제학적으로 유효한 양의 상기한 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 중에서의 상기 화합물의 용도가 포함된다. 이들 약제학적 조성물은 혈관형성 과정 - 촉진된 질병에서 혈관형성 과정을 느리게 하거나 중지시키기 위해, 또는 부종, 유출, 삼출 또는 복수증, 및 혈관 투과성 항진과 연관된 기타 질환을 치료하기 위해, 개개인에게 투여할 수 있다. 특정의 약제학적 조성물을 개개인에게 투여하여, cdk, Plk - 1, erk 등의 세린/트레오닌 키나제를 억제시킴으로써 암과 과증식성 장애를 치료할 수 있다.

#### 발명의 상세한 설명

진핵성 세포 주기를 통한 진행은 사이클린 의존적 키나제(CDKs)로 불리우는 키나제 계열에 의해 조절된다[참조: Myerson et al., EMBO Journal, 11:2909 - 2917(1992)]. CDK 활성화를 조절하는 것은 복잡하지만, 사이클린 계열의 조절성 아단위 구성원과 CDK와의 결합을 필요로 한다[참조: Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287 - 289(1993); Murray and Kirschner, Nature, 339: 275 - 280(1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13 - 27(1992)]. 추가의 조절 수준은 CDK 아단위의 활성화 인산화와 불활성화 인산화 모두를 통하여 발생한다[참조: Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287 - 289(1993); Murray and Kirschner, Nature, 339: 275 - 280(1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13 - 27(1992); Ducommun et al., EMBO Journal, 10:3311 - 3319(1991); Gautier et al., Nature 339:626 - 629(1989); Gould and Nurse, Nature, 342:39 - 45(1989); Krek and Nigg, EMBO Journal, 10:3331 - 3341(1991); Solomon et al., Cell, 63:1013 - 1024(1990)]. 세포 주기를 통한 정상적인 진행을 위해서는, 상이한 사이클린/CDK 복합체의 동등한 활성화 및 불활성화가 필요하다[참조: Pines, Trends in Biochemical Sciences, 18:195 - 197(1993); Sherr, Cell, 73:1059 - 1065(1993)]. 결정적인 G1 - S 및 G2 - M 전이는 둘 다 상이한 사이클린/CDK 활성을 활성화시킴으로써 제어된다. G1에서는, 사이클린 D/CDK4와 사이클린 E/CDK2 모두가 S - 상 개시를 매개하는 것으로 간주된다[참조: Matsushima et al., Molecular & Cellular Biology, 14:2066 - 2076(1994); Ohtsubo and Roberts, Science, 259:1908 - 1912(1993); Quelle et al., Genes & Development, 7:1559 - 1571(1993); Resnitzky et al., Molecular & Cellular Biology, 14:1669 - 1679(1994)]. S - 상을 통하여 진행하기 위해서는, 사이클린 A/CDK2의 활성이 요구되는 반면[참조: Girard et al., Cell, 67:169 - 1179(1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961 - 971(1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824 - 2828(1992); Walker and Maller, Nature, 354:314 - 317(1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144 - 1154(1992)], 중기 개시를 위해서는, 사이클린 A/cdc2(CDK1) 및 사이클린 B/cdc2의 활성화가 요구된다[참조: Draetta, Trends in Cell Biology, 3:287 - 289(1993); Murray and Kirschner, Nature, 339: 275 - 280(1989); Solomon et al., Molecular Biology of the Cell, 3:13 - 27(1992); Girard et al., Cell, 67:1169 - 1179(1991); Pagano et al., EMBO Journal, 11:961 - 971(1992); Rosenblatt et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 89:2824 - 2828(1992); Walker and Maller, Nature, 354:314 - 317(1991); Zindy et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 182:1144 - 1154(1992)]. 따라서, CDK 조절 제어 상실이 과증식성 질병과 암에서 흔히 발생하는 사건이라는 것은 놀라운 것이 아니다[참조: Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144 - 148(1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773 - 780(1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573 - 582(1994)]. 따라서, CDKs의 선택적인 억제가 본 발명의 목적이다.

본 발명의 화합물은 부가적으로, 혈관 증식성 장애, 섬유증 장애, 혈관사이 세포 증식성 장애 및 대사성 질병 영역에서 세포성 증식을 특징적으로 나타내는, 포유동물에게서 발병되는 한 가지 이상의 질병을 치료하는데 유용하다. 혈관 증식성 장애에는 관절염과 재발 협착증이 포함된다. 섬유증 장애에는 간경변과 아테롬성 동맥경화증이 포함된다. 혈관사이 세포 증식성 장애에는 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관증병 증후군, 기관 이식 거부 및 사구체병증이 포함된다. 대사성 장애에는 건선, 당뇨병, 만성 상처 치유, 염증, 신경변성 질병, 황반 변성 및 당뇨병성 망막증이 포함된다.

이들 질병을 매개하거나 유지하는 것과 관련된 키나제 억제제는 이들 장애에 대한 신규의 치료제를 나타낸다. 이러한 키나제의 예로는 다음과 같은 것들이 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다: (1) 암에서 c-Src[참조: Brickell, *Critical Reviews in Oncogenesis*, 3:401 - 406(1992); Courtneidge, *Seminars in Cancer Biology*, 5:236 - 246(1994)], raf[참조: Powis, *Pharmacology & Therapeutics*, 62:57 - 95(1994)] 및 사이클린 - 의존적 키나제(CDKs) 1, 2 및 4[참조: Pines, *Current Opinion in Cell Biology*, 4:144 - 148(1992); Lees, *Current Opinion in Cell Biology*, 7:773 - 780(1995); Hunter and Pines, *Cell*, 79:573 - 582(1994)]의 억제, (2) 재발 협착증에서 CDK2 또는 PDGF-R 키나제의 억제[참조: Buchdunger et al., *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 92:2258 - 2262(1995)], (3) 알츠하이머병에서 CDK5 및 GSK3 키나제의 억제[참조: Hosoi et al., *Journal of Biochemistry(Tokyo)*, 117:741 - 749(1995); Aplin et al., *Journal of Neurochemistry*, 67:699 - 707(1996)], (4) 골다공증에서 c-Src 키나제의 억제[참조: Tanaka et al., *Nature*, 383:528 - 531(1996)], (5) 유형 - 2 당뇨병에서 GSK-3 키나제의 억제[참조: Borthwick et al., *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 210:738 - 745(1995)], (6) 염증에서 p38 키나제의 억제[참조: Badger et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279:1453 - 1461(1996)], (7) 혈관형성 과정과 연관된 질병에서 VEGF-R 1-3, 및 TIE-1 및 -2 키나제의 억제[참조: Shawver et al., *Drug Discovery Today*, 2:50 - 63(1997)], (8) 바이러스성 감염에서 U L97 키나제의 억제[참조: He et al., *Journal of Virology*, 71:405 - 411(1997)], (9) 뼈 및 조혈성 질병에서 CSF-1R 키나제의 억제[참조: Myers et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:421 - 424(1997)] 및 (10) 자가면역 질병과 이식 거부에서 Lck 키나제의 억제[참조: Myers et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7:417 - 420(1997)].

부가적으로, 특정 키나제의 억제제는 이러한 키나제가 잘못 조절되지 않는지만, 이것이 상기 질병 상태를 유지하는데 필수적인 경우에는, 질병을 치료하는데 유용할 수 있다. 이러한 경우, 키나제 활성을 억제하는 것이 이들 질병의 치료제 또는 완화제로서 작용할 수 있을 것이다. 예를 들면, 사람 유두종 바이러스와 같은 다수의 바이러스는 세포 주기를 봉쇄시켜 세포를 세포 주기의 S-상으로 구동시킨다[참조: Vousden, *FASEB Journal*, 7:872 - 879(1993)]. CDK2와 같은 활성을 개시하는 필수적 S-상을 억제함으로써 바이러스성 감염 후에 세포가 DNA 합성을 시작하지 못하게 하는 것은, 바이러스 복제를 방지시킴으로써 바이러스 생활 주기를 봉쇄시킬 수 있다. 이와 동일한 원리를 사용하여 주기 - 특이적 화학요법제의 독성으로부터 신체의 정상 세포를 보호할 수 있다[참조: Stone et al., *Cancer Research*, 56:3199 - 3202(1996); Kohn et al., *Journal of Cellular Biochemistry*, 54:44 - 452(1994)]. CDKs 2 또는 4의 억제는 정상 세포에서의 주기 내로 진행되는 것을 방지시켜 주며, S-상, G2 또는 유사분열에서 작용하는 세포독소의 독성을 제한할 것이다. 또한, CDK2/사이클린 E 활성은 또한, NF-kB를 조절하는 것을 밝혀졌다. CDK2 활성을 억제하면, p300 조혈성화제와의 상호작용을 통하여 매개된 사건인 NF-kB - 의존적 유전자 발현이 자극된다[참조: Perkins et al., *Science*, 275:523 - 527(1997)]. NF-kB는 염증성 반응과 관련된 유전자(예: 조혈 성장 인자, 케모카인 및 백혈구 부착 분자)를 조절하고[참조: Baeuerle and Henkel, *Annual Review of Immunology*, 12:141 - 179(1994)], 이는 세포 내의 세포 소멸성 시그널의 억제와 관련될 수 있다[참조: Beg and Baltimore, *Science*, 274:782 - 784(1996); Wang et al., *Science*, 274:784 - 787(1996); Van Antwerp et al., *Science*, 274:787 - 789(1996)]. 따라서, CDK2의 억제는 NF-kB와 관련되는 기전을 통하여 세포독성 약물에 의해 유도된 세포 소멸을 억제시킬 수 있다. 따라서, 이는 CDK2 활성 억제가 또한, NF-kB 조절이 질병의 병인론에 관여하는 기타 경우에도 유용할 수 있다는 것을 제시하고 있다. 추가의 예를 진균성 감염으로부터 취할 수 있다: 아스페르길루스증(*Aspergillosis*)은 면역 기능저하 환자에게 통상적으로 보여지는 감염증이다[참조: Armstrong, *Clinical Infectious Diseases*, 16:1 - 7(1993)]. 아스페르길루스 키나제 cdc2/CDC28 또는 Nim A의 억제[참조: Osmani et al., *EMBO Journal*, 10:2669 - 2679(1991); Osm



ani et al., Cell, 67:283-291(1991)]는 진균을 억제시키거나 사멸시킬 수 있으므로, 이들 감염증에 걸린 환자에 대한 치료 효과를 향상시킨다.


한 양태에서, 본 발명은 상기 언급된 화학식 1 내지 109의 화합물을 제공한다. 화학식 1 내지 109의 화합물의 바람직한 그룹에서의 치환체 값은 다음에 제시된다.

바람직하게는,  $R_b$ 는 F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , CN,  $CO_2CH_3$ ,  $CF_3$ , t-부틸, 피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 치환되거나 치환되지 않은 벤젠설폰릴, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 카복실, 치환 및 치환되지 않은 테트라졸릴, 치환 및 치환되지 않은 스티릴, 치환 및 치환되지 않은 아릴티오, 치환 및 치환되지 않은 헤테로아릴티오;  $CH_2OR_c$  (여기서,  $R_c$ 는 수소이거나 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 아릴이다); 및  $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$  [여기서, t는 약 1 내지 약 6의 정수이고; W는 직접 결합, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> 또는  $NR_f$  (여기서,  $R_f$ 는 H 또는 알킬이다)이며;  $R_d$  및  $R_e$ 는 독립적으로, H, 알킬, 알카노일 또는  $SO_2$ -알킬이거나; 또는  $R_d$ ,  $R_e$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성한다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.


바람직하게는,  $R_a$ 는 F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , CN,  $CO_2CH_3$ ,  $CF_3$ , t-부틸, 피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 치환되거나 치환되지 않은 벤젠설폰릴, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 카복실, 치환 및 치환되지 않은 테트라졸릴, 치환 및 치환되지 않은 스티릴, 치환 및 치환되지 않은 아릴티오, 치환 및 치환되지 않은 헤테로아릴티오;  $CH_2OR_c$  (여기서,  $R_c$ 는 수소이거나 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 아릴이다); 및  $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$  [여기서, t는 약 1 내지 약 6의 정수이고; W는 직접 결합, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> 또는  $NR_f$  (여기서,  $R_f$ 는 H 또는 알킬이다)이며;  $R_d$  및  $R_e$ 는 독립적으로, H, 알킬, 알카노일 또는  $SO_2$ -알킬이거나; 또는  $R_d$ ,  $R_e$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성한다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

한 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 옥사사이클로알킬 그룹이다:


상기식에서, n은 1,2 또는 3이다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 는 화학식 의 그룹이다:


상기식에서, m은 0, 1, 2 또는 3이고;  $R_g$ 는 H 또는  $-(CH_2)_pN(R_4)R_5$ 이고, p는 약 2 내지 약 6의 정수이고,  $R_4$  및  $R_5$ 는 서로 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성한다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서,  $m$ 은 1, 2 또는 3이다.  $a$  및  $b$ 는 서로 독립적으로, 0 내지 약 6의 정수이고, 단 2개의 치환체가 동일한 탄소원자에 부착되는 경우,  $a$ 는 1 내지 약 6이다.  $Q$ 는  $NR_4R_5$  또는  $-OR_6$ 이다.  $R_4$  및  $R_5$ 는 서로 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성할 수 있다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서,  $n$ 은 1, 2 또는 3이고;  $R_4$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서,  $m$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;  $R_5$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_6$ 은 수소, 하이드록시, 옥소, 및 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐, 아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐, 아미노알킬 및 아릴알킬 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 나타내는데, 단 질소 원자에 인접한 탄소원자는 하이드록시 그룹에 의해 치환되지 않는다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서,  $R_4$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서,  $m$ 은 1 내지 약 6의 정수이고;  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성할 수 있다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:

상기식에서,  $n$ 은 0 내지 약 4의 정수이고;  $r$ 은 0 또는 1이다.  $r$ 이 0인 경우,  $m$ 은 0 내지 6의 정수이다.  $r$ 이 1인 경우,  $m$ 은 1 내지 6의 정수이다.  $Q$ 는  $-NR_4R_5$  또는  $-OR_6$ 이다.  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.  $R_6$ 은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹이다.

또다른 양태에서는,  $R_2$ 가 화학식 의 그룹이다:

상기식에서,  $n$ 은 0 내지 약 4의 정수이고;  $m$ 은 0 내지 약 6의 정수이다.  $R_4$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_6$ 은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹이다.

$-N(R_4)R_5$  그룹을 포함하는 상기한  $R_2$ 의 양태에서는, 이러한 그룹이 화학식 의 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수 있다:


상기식에서,  $R_7$  내지  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로, 저급 알킬 또는 수소이거나; 치환체 쌍,  $R_7$ 과  $R_8$ ;  $R_9$ 와  $R_{10}$ ;  $R_{11}$ 과  $R_{12}$ ; 또는  $R_{13}$ 과  $R_{14}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내거나; 또는  $R_7$ 과  $R_9$  중의 하나 이상이 시아노,  $CONHR_{15}$ ,  $COOR_{15}$ ,  $CH_2OR_{15}$  또는  $CH_2NR_{15}$  ( $R_{16}$ )이고;  $R_{15}$  및  $R_{16}$ 은 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성하며; X는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CH_2$ ,  $CHOR_{17}$  또는  $NR_{17}$ 이고;  $R_{17}$ 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 아릴알킬,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(O)R_{17}$  또는  $-C(O)OR_{18}$  (여기서,  $R_{18}$ 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다)이며;  $t$ 는 0 또는 1이다.

$R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께, 화학식 의 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수 있다:


상기식에서,  $R_{19}$  및  $R_{20}$ 은 각각 독립적으로, 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는  $R_{19}$ 과  $R_{20}$ 은 함께, 산소 원자이다.  $R_2$  및  $R_{22}$ 는 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 약 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 약 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수도 있다.  $m$ 은 1 내지 약 6의 정수이고;  $n$ 은 0 내지 약 6의 정수이다.

$R_4$ ,  $R_5$  및 질소 원자는 함께, 화학식 의 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수 있다:

상기식에서, m은 1 내지 6의 정수이다. R<sub>23</sub>은 CH<sub>2</sub>OH, NRR', C(O)NR'R 또는 COOR[여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로, 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 그룹이다]이다.

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 질소 원자는 함께, 화학식 의 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수도 있다:


상기식에서, R<sub>24</sub>는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 그룹, 카복실, 시아노, C(O)OR<sub>25</sub>, CH<sub>2</sub>OR<sub>25</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>26</sub>, R<sub>27</sub> 또는 C(O)NHR<sub>26</sub>이다. R<sub>25</sub>는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 그룹이다. R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다. R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub> 및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수도 있다.

화학식 1 내지 109의 화합물의 한 아세트에서는, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나 이상이 Y-Z의 그룹이며, Z가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서, T는 C(O), S, SO, SO<sub>2</sub>, CHOR 또는 NR이고; R은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 그룹이고; n은 0, 1 또는 2이다.

또다른 양태에서는, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나 이상은 Y-Z이고, Z가 -N(R<sub>28</sub>)R<sub>29</sub>이며, R<sub>28</sub> 및 R<sub>29</sub>가 각각 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 하이드록시알킬, 알킬설폰, 알킬카보닐 또는 시아노알킬이다. R<sub>28</sub> 및 R<sub>29</sub>는 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수도 있다.


또다른 양태에서는, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나 이상이 Y-Z이고, Z가 -N(R<sub>30</sub>)R<sub>31</sub>의 그룹이다. R<sub>30</sub> 및 R<sub>31</sub>은 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 시아노, 알킬카보닐 또는 아릴알킬이다.

또다른 양태에서는, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나 이상은 Y-Z이고, Z가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서, X는 각각 독립적으로, CH 또는 N이다. R<sub>32</sub>는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐 또는 아릴알킬 그룹이다.

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나가 Y-Z일 수 있고, Z가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서, g는 0 또는 1이고; T는 C(O), O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHOR<sub>17</sub> 또는 NR<sub>17</sub>이다. R<sub>17</sub>은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 아릴알킬, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>18</sub>, C(O)NH<sub>2</sub> 또는 -C(O)OR<sub>18</sub> [여기서, R<sub>18</sub>은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다]이다. R<sub>32</sub>는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐 또는 아릴알킬 그룹이다.

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나가 Y-Z일 수 있고, Z가 화학식 의 그룹이다:


상기식에서, g는 0, 1 또는 2이고; R<sub>32</sub>는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐 또는 아릴알킬 그룹이다.

Z는 화학식  의 그룹일 수도 있다:


상기식에서, g는 0, 1, 2 또는 3이고; T는 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHOR<sub>17</sub> 또는 NR<sub>17</sub>이다. R<sub>17</sub>은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 아릴알킬, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>17</sub>, 또는 -C(O)OR<sub>18</sub> [여기서, R<sub>18</sub>은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다]이다. R<sub>32</sub>는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐 또는 아릴알킬 그룹이다.

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중의 하나가 Y-Z일 수 있고, Z가 화학식  의 그룹이다:


상기식에서, R<sub>32</sub>는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 알킬카보닐, 티오알콕시 또는 아릴알킬이고; R<sub>33</sub>은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 아미노카보닐, 퍼할로알킬, 알케닐, 알킬카보닐 또는 아릴알킬이다.

화학식 1 내지 109의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>2</sub>가 화학식  의 그룹이다:

상기식에서, m은 0 또는 1이고; R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>40</sub> 및 R<sub>41</sub>은 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍, R<sub>34</sub>과 R<sub>35</sub>; R<sub>36</sub>과 R<sub>37</sub>; R<sub>38</sub>과 R<sub>39</sub>; 또는 R<sub>40</sub>과 R<sub>41</sub> 중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타낸다. R<sub>42</sub>는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

바람직한 양태에서는, R<sub>42</sub>가 화학식  의 그룹이다:

상기식에서, u는 0 또는 1이고; R<sub>43</sub>, R<sub>44</sub>, R<sub>45</sub>, R<sub>46</sub>, R<sub>47</sub>, R<sub>48</sub>, R<sub>49</sub> 및 R<sub>50</sub>은 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍, R<sub>43</sub>과 R<sub>44</sub>; R<sub>45</sub>와 R<sub>46</sub>; R<sub>47</sub>과 R<sub>48</sub>; 또는 R<sub>49</sub>와 R<sub>50</sub> 중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타낸다. R<sub>51</sub>은 H, 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

화학식 1 내지 109의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>2</sub>가 화학식  의 그룹이다:

상기식에서, h, i, j, k 및 l은 독립적으로 0 또는 1이고;  $R_{52}, R_{53}, R_{54}, R_{55}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{59}, R_g$  및  $R_h$ 는 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍,  $R_{52}$  와  $R_{53}$ ;  $R_{54}$  와  $R_{55}$ ;  $R_{56}$  과  $R_{57}$ ; 또는  $R_{58}$  과  $R_{59}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타낸다.  $R_{60}$  은 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다. 한 양태에서는,  $R_{60}$  이 화학식 I의 그룹이다:


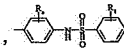
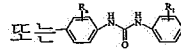
상기식에서, v는 0 또는 1이고;  $R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}$  및  $R_{68}$  은 각각 독립적으로, 저급 알킬 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍,  $R_{61}$  과  $R_{62}$ ;  $R_{63}$  과  $R_{64}$ ;  $R_{65}$  와  $R_{66}$ ; 및  $R_{67}$  과  $R_{68}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타낸다.  $R_{69}$  는 H, 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; p는 0 내지 약 6의 정수이고; q는 0 내지 약 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이고; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_3$  이 H이고;


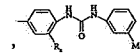
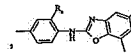
$R_2$  가  $-Z^{101}-Z^{102}$  이고;  $Z^{101}$  이 공유 결합,  $-(C_1-C_6)-$ ,  $-(C_1-C_6)-O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$  또는 치환된 페닐 그룹이며;

$Z^{102}$  가 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹, 또는 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 그룹이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $Z^{101}$  이  $-CH_2-C(O)O-$ ,  $-CH_2-C(O)-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH$ ,  $-CH_2-C(O)-N(Me)$ ,  $-CH(Me)-C(O)O-$ ,  $-(CH_2)_3-C(O)O-$ ,  $-CH(Me)-C(O)-NH$  및  $-(CH_2)_3-C(O)-NH$ -로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;  $Z^{102}$  가 수소, 메틸, 에틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 2-페닐-2-하이드록시에틸, 모르폴리노, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 2-하이드록시메틸피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

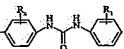
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$  이 화학식 , , 또는 의 그룹이다:

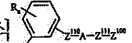
상기식에서,  $Z^{100}$  은 치환되거나 치환되지 않은 벤조사졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤즈티아졸릴이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$  이 화학식 , , 또는 의 그룹이다:

상기식에서는 단지 하나의  $R_a$  만이 존재하며, 이는 H 또는 F이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $Z^{101}$  이 공유 결합이고;  $Z^{102}$  가 임의로 치환된 피리딜이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$  이 화학식 의 그룹이다:

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_3$  이 H이고;  $R_2$  가 사이클로펜틸이며;  $R_1$  이 화학식  의 그룹이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $Z^{110}$  이 수소이고; A가 O이며;  $Z^{100}$  이 임의로 치환된 페닐, 푸라닐 또는 티에닐인데,  $Z^{100}$  은 F, COOH,  $NO_2$ , OMe, -COOMe,  $OCF_3$  및  $CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $Z^{110}$  이 수소이고; A가 -O-, -O-( $CR_2$ )<sub>n</sub>-C(O)- 또는 -O-( $CR_2$ )<sub>n</sub>-O-이며; n이 각각 0 내지 3이고;  $Z^{100}$  이 사이클로헥실, 페닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 이속사졸릴 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인데,  $Z^{100}$  은 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.


화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R^2$  가 사이클로부틸 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.


화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R^2$  가 하이드록시, 알킬, 하이드록시알킬, 카복시알킬 및 페닐알콕시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

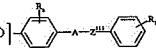
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$  이 4-페녹시페닐이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, m이 2이고; a가 0이며;  $R_6$  이 H이고; b가 1 또는 2이며;  $R_4$  및  $R_5$  가 각각 수소이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, m이 0, 1 또는 2이고;  $R_6$  이 수소이고;  $R_5$  가 H 또는 Y-Z이며; Y가 공유 결합, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, 또는 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (여기서, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)- 및 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-의 알킬 부분은 할로젠, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된다)이고; Z가 수소, 알킬, 임의로 치환된 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 아미노이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, Z가 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 메톡시에틸, N-메틸-피페리디닐, (t-부톡시카보닐)(하이드록시)-피페리디닐, 하이드록시피페리디닐, (하이드록시메틸)피페리디닐, (하이드록시)메틸피페리디닐, 모르폴리노, (메톡시에틸)피페라지닐, 메틸피페라지닐, 4-피페리디닐피페리디닐, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-이소프로필아미노, N,N-디에틸아미노, 2,3-디하이드록시프로필아미노, 2-하이드록시에틸아미노, 3-하이드록시프로필아미노, 메톡시에틸아미노, 에톡시카보닐메틸아미노, 페닐메틸아미노, N-메틸-N-메톡시아미노, , 푸라닐메틸아미노, 피페리디닐에틸아미노, N-(2-N,N-디메틸아미노에틸)-N-메틸아미노, 2-N,N-디메틸아미노에틸아미노, N-메틸-N-(N-메틸피페리딘-4-일)아미노, 2-모르폴리노-에틸아미노, 3-모르폴리노-프로필아미노, 3-이미다졸릴프로필아미노 또는 3-(2-옥소피롤리디닐)프로필아미노이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, m이 2이고;  $R_5$  가 Y-Z이며; Y가 -C(O)-이고; Z가  이며, n이 0, 1, 2 또는 3이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$  가 수소 또는 메틸이고;  $R_1$  이  이고;

A가 O, -N(R)- 및 -N(R)C(O)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

Z<sup>111</sup>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-사이클로알킬-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;

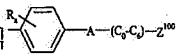
R이 수소 또는 알킬이며;

n이 0 내지 5이고;

R<sub>a</sub>가 H, OH, F, Cl, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이며;

R<sub>b</sub>가 H, CN, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 메틸, 메톡시 및 임의로 치환된 아미노 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체인데, 상기 아미노 그룹은 알킬, 알콕시알킬, 페닐, 치환된 페닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 또는 2개 그룹에 의해 임의로 치환된다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>b</sub>가 4-메틸페닐티오 또는 2-피리디닐티오이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>1</sub>이 화학식 의 그룹이다:

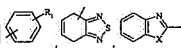
상기식에서, Z<sup>100</sup>은 벤조[b]티오펜, 푸라닐 및 티오펜으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>a</sub>가 알콕시이고; A가 NH-C(O)-이며; A와 Z<sup>100</sup> 간에는 공유 결합이 있다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,

R<sub>1</sub>이 이고;

A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)C(O)N(R)-, -N(R)- 및 -N(R)-SO<sub>2</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; R이 수소 또는 알킬이고;

Z<sup>100</sup>이 , 피리디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 또는 옥사졸릴이며;

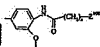
X가 S, O 또는 NR(여기서, R은 각각 독립적으로 H 또는 Me이다)이고;

R<sub>a</sub>가 H 및 F로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이며;

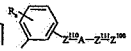
R<sub>b</sub>가 H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, 알킬, 알콕시 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, R<sub>4</sub>가 메틸이고; m이 1, 2 또는 3이며; R<sub>5</sub>가 Y-Z이고; Y가 -C(O)O-, -C(O)- 또는 -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-이며; Z가 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노 또는 하이드록시알킬아미노알킬이다.



화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$ 가 메틸이고;  $R_1$ 이 이며;  $n$ 이 0 내지 3이고;  $Z^{100}$ 이 인돌릴, 인데닐, 메틸인데닐, 메틸인돌릴, 디메틸아미노페닐, 페닐, 사이클로헥실 및 벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,

$R_1$ 이 이고;

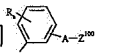
$Z^{100}$ 이 페닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 및 2,3-디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인데,  $Z^{100}$ 은 F, Cl, CN, 임의로 치환된 알킬, -O- (임의로 치환된 알킬), -COOH, - $Z^{105}$ -C(O)N(R)<sub>2</sub>,  $Z^{105}$ -N(R)-C(O)- $Z^{200}$ ,  $Z^{105}$ -N(R)-S(O)<sub>2</sub>- $Z^{200}$  및  $Z^{105}$ -N(R)-C(O)-N(R)- $Z^{200}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;  $Z^{105}$ 가 공유 결합 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)이며;  $Z^{200}$ 이 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 페닐 및 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며;

$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 공유 결합이거나, 알킬, 하이드록시, COOH, CN 또는 페닐에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 그룹이고;

A가 O, -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)- (여기서, R은 H 또는 알킬이다)이다.

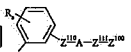

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$ 가 메틸이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,

$R_1$ 이 이고;  $Z^{100}$ 이 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$ 가 메틸이고; A가 -NH-이며; 단지 1개의  $R_4$ 만이 존재하며, 이는 H 또는 F이고;  $Z^{100}$ 은 알킬, 할로, CF<sub>3</sub> 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다.

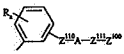
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,

$R_1$ 이 이고;  $Z^{100}$ 이 페닐, 피롤릴, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 나프틸 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인데,  $Z^{100}$ 은 F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, CN, 임의로 치환된 알킬, -O- (임의로 치환된 알킬) 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된 (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)이며;

A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-S(O)<sub>2</sub>-, -N(R)-C(O)-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-O-이다.


화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$ 가 메틸이고 단지 1개의  $R_a$ 만이 존재하며, 이는 F이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$ 이 이고,  $Z^{100}$ 이 페닐, 이속사졸릴, 테트라하이드로나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피리딜 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인데,  $Z^{100}$ 은 F, C, N,  $NO_2$ ,  $-C(O)H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NHSO_2CF_3$ , 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및  $-O-$  (임의로 치환된 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

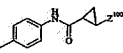
$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 임의로 치환된 ( $C_0 - C_3$ )이며;

A가 O,  $-N(R) - C(O) - (CH_2)_n - N(R) -$ ,  $-C(O) - N(R) -$ ,  $-N(R) - C(O) - O -$ ,  $-N(R) - C(O) -$  또는  $-N(R) -$ 이다.


화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_4$ 가 메틸이고;  $R_a$ 가 H 또는 메톡시이며;  $Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 치환되지 않는다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$ 이 화학식 의 그룹이다:

상기식에서, R은 H 또는 저급 알킬이고; n은 각각 독립적으로 1 내지 6이다.

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$ 이 화학식 의 그룹이다:

화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $Z^{100}$ 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

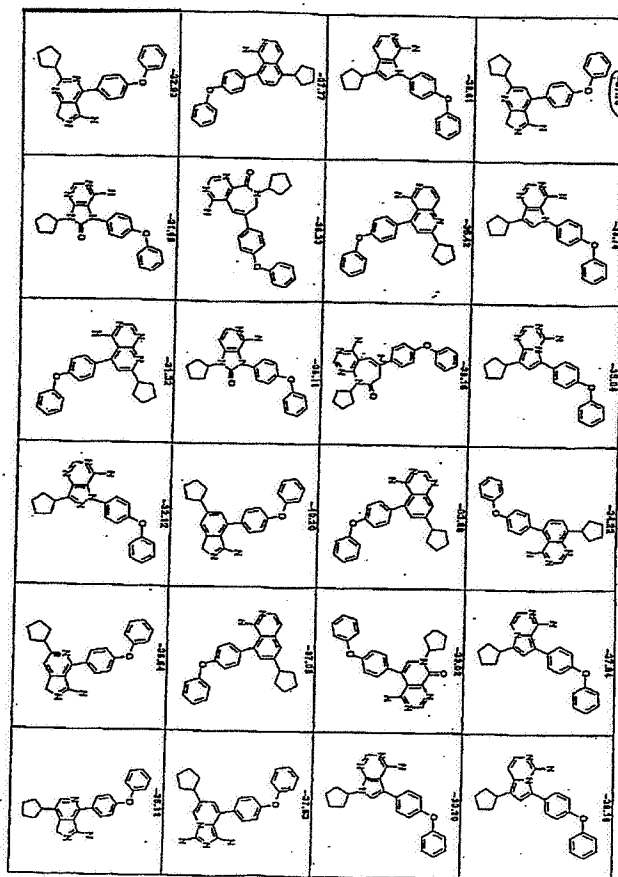
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$ 이 의 그룹이고;

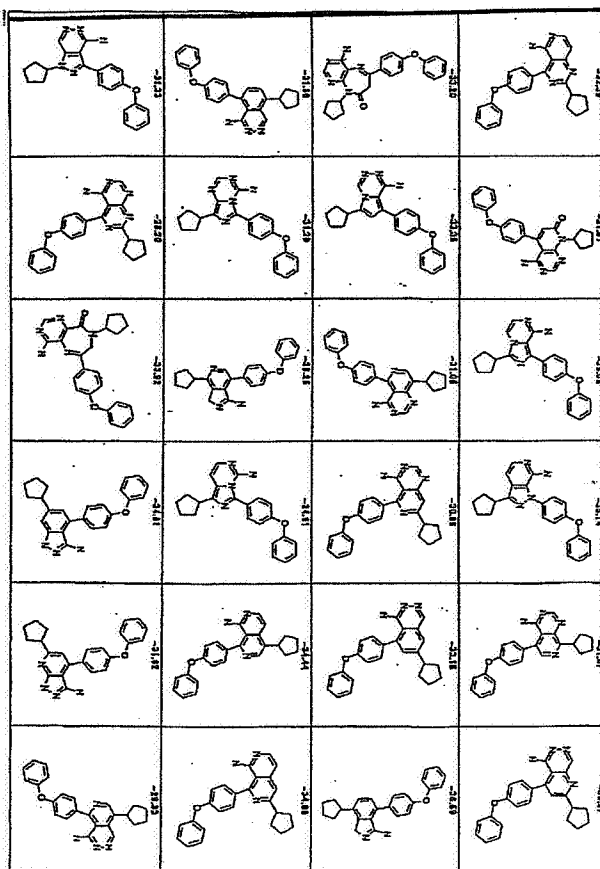
$Z^{100}$ 이 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다.

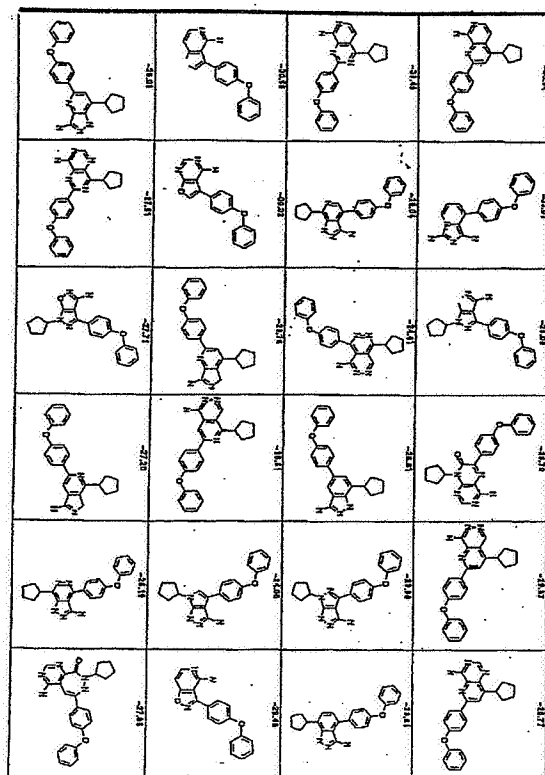
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는, n이 2이고;  $R_6$ 이 H이며; m이 1이며; r이 1이고;  $R_4$  및  $R_5$ 가 각각 수소이다.

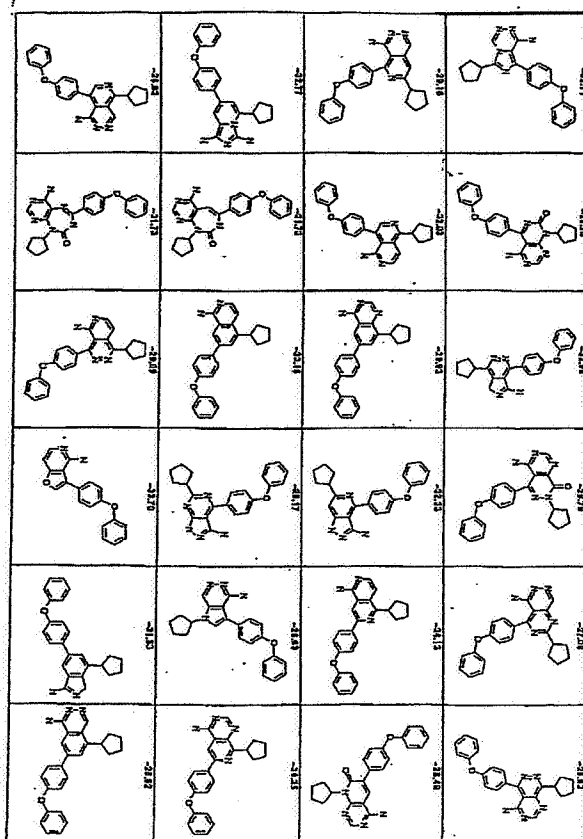
화학식 I의 화합물의 또다른 아세트에서는,  $R_1$ 이 4-페녹시페닐이다.

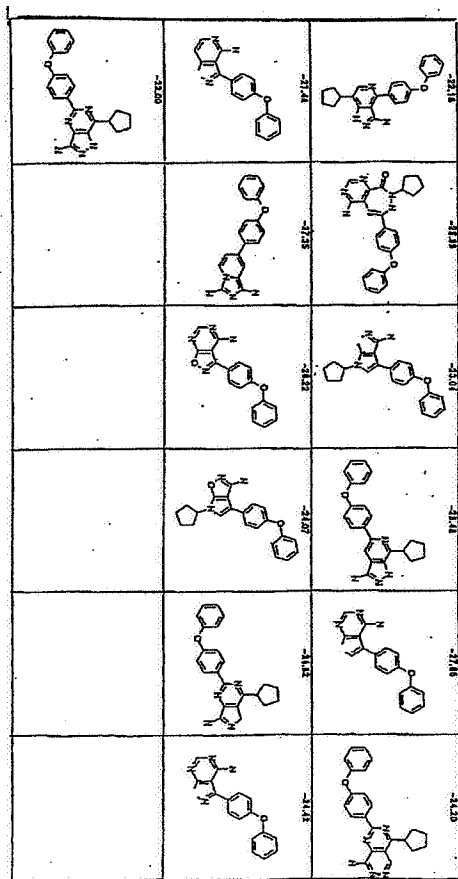
화학식 1 내지 117의 화합물의 아세트는,  $R_1$ 이 4-페녹시페닐이고,  $R_2$ 가 사이클로펜틸이며  $R_3$ 이 둘 다 H이다. 이들 화합물이 다음에 예시된다:











화학식 1 내지 109의 화합물은 약제학적으로 허용되는 산과의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명에는 이러한 염이 포함된다. 이러한 염의 예로는 염산염, 브롬화수소산, 황산염, 메탄설폰네이트, 질산염, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트[예: (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세믹 혼합물을 포함한 이의 혼합물], 석시네이트, 벤조에이트, 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염이 있다. 이들 염은 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

산성 치환체를 갖는 특정한 화학식 1 내지 109의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기와의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명에는 이러한 염이 포함된다. 이러한 염의 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 리신 염 및 아르기닌 염이 있다. 이들 염은 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물 및 이의 염은 한 가지 이상의 결정성 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에는 각각의 결정성 형태와 이의 혼합물이 포함된다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물 및 이의 염은 용매화물, 예를 들면, 수화물의 형태로 존재할 수도 있으며, 본 발명에는 각각의 용매화물과 이의 혼합물이 포함된다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 상이한 광학 활성 형태로 존재한다. 화학식 1 내지 109의 화합물이 하나의 키랄 중심을 함유하는 경우, 당해 화합물은 2개의 에난티오머 형태로 존재하고 본 발명은 에난티오머와 이들의 혼합물(예: 라세미 혼합물) 둘다를 포함한다. 이러한 에난티오머는 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법, 예를 들면, 결정화 등에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체성 염의 형성; 예를 들면, 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피 등에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체 유도체 또는 복합체의 형성; 하나의 에난티오머와 에난티오머-특이적 시약과의 선택적 반응, 예를 들면, 효소적 에스테르화 반응; 또는 결합된 키랄 리간드를 사용하거나 키랄 용매의 존재하에, 키랄 환경, 예를 들면, 키랄 지지체(예: 실리카)에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피함으로써 분할시킬 수 있다. 목적하는 에난티오머를 상기한 분리 과정 중의 하나에 의해 또다른 화합물질로 전환시키고자 하는 경우에는, 목적하는 에난티오머 형태를 방출시키기 위한 추가의 단계가 요구된다는 것을 인지해야 할 것이다. 또한, 특정 에난티오머는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하여 비대칭 합성시키거나 또는 하나의 에난티오머를 비대칭 변환에 의해 또다른 에난티오머로 전환시킴으로써 합성할 수 있다.

화학식 1 내지 109의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 경우, 이는 부분입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 부분입체이성체 쌍은 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법, 예를 들면, 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의해 분리시킬 수 있고, 각 쌍 내의 개별적인 에난티오머는 상기한 바와 같이 분리시킬 수 있다. 본 발명에는 화학식 1 내지 109의 화합물의 각각의 부분입체이성체 및 이의 혼합물이 포함된다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물은 상이한 호변 이성체 형태로 존재하거나 상이한 기하 이성체로서 존재할 수 있고, 본 발명에는 화학식 1 내지 109의 화합물의 각각의 호변 이성체 및/또는 기하 이성체, 및 이들의 혼합물이 포함된다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물은 분리시킬 수 있는 상이한 안정한 입체 구조 형태로 존재할 수 있다. 비대칭 단일 결합 주변의 제한된 회전에 의한, 예를 들면, 입체 장애 또는 환 변형으로 인한 꼬인 비대칭은 상이한 배좌 이성체를 분리시킬 수 있게 해준다. 본 발명에는 식 1 내지 109의 화합물의 각각의 배좌 이성체 및 이의 혼합물이 포함된다.

특정한 화학식 1 내지 109의 화합물은 쯔비터이온성 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에는 화학식 1 내지 109의 화합물의 각각의 쯔비터이온성 형태 및 이의 혼합물이 포함된다. 본원에 사용된 바와 같은 헤테로방향족 그룹에는 헤테로아릴 환 시스템(예를 들면, 예시 목적으로 다음과 같지만, 이로써 본 발명의 범위가 제한되지는 않는다: 티에닐, 피리딜, 피라졸, 이소자졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 인다졸릴, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피리미딘, 피라진, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸릴 또는 테트라졸), 및 카보사이클릭 방향족 환, 카보사이클릭 비-방향족 환 또는 헤테로아릴 환이 하나 이상의 기타 헤테로아릴 환에 융합되는 헤테로아릴 환 시스템(예를 들면, 예시 목적으로 다음과 같지만, 이로써 본 발명의 범위가 제한되지는 않는다: 벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 인돌, 테트라하이드로인돌, 아자인돌, 인다졸, 퀴놀린, 이미다조피리딘, 퀴나졸린 퓨린, 피롤 [2,3-d]피리미딘, 피라졸 [3,4-d]피리미딘) 및 이들의 N-옥사이드가 포함된다. 치환된 헤테로아릴 그룹은 바람직하게는, 할로젠, 하이드록시, 알킬, 알콕시, 알킬-O-C(O)-, 알콕시알킬, 헤테로사이클로알킬 그룹, 임의로 치환된 페닐, 니트로, 아미노, 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환된다.

본원에 사용된 바와 같은 헤테로사이클릭(헤테로사이클릴) 그룹은 헤테로아릴 그룹과 헤테로사이클로알킬 그룹 모두를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 헤테로바이사이클릭 그룹은 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나 또는 불포화된, 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 바이사이클릭 그룹을 지칭한다.



본원에 사용된 바와 같은 아릴알킬 그룹은 탄소수 1 내지 약 6의 지방족 그룹에 의해 화합물에 연결되는 방향족 치환체이다. 바람직한 아릴알킬 그룹은 벤질 그룹이다.

본원에 사용된 바와 같은 헤테로아릴알킬 그룹은 탄소수 1 내지 약 6의 지방족 그룹에 의해 화합물에 연결되는 헤테로 방향족 치환체이다.

본원에 사용된 바와 같은 헤테로사이클로알킬 그룹은 원자수가 3 내지 8이고 헤테로원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황을 하나 이상 포함하는 비-방향족 환 시스템이다. 본원에 사용된 바와 같은 지방족 그룹 또는 명칭, 예를 들면, "(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)"에는 완전하게 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 측쇄 또는 사이클릭 탄화수소가 포함된다. 상기 그룹이 C<sub>0</sub>인 경우, 이는 잔기가 존재하지 않거나 달리 말하면, 결합이라는 것을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 방향족 그룹(또는 아릴 그룹)에는 방향족 카보사이클릭 환 시스템(예: 페닐) 및 융합된 폴리 사이클릭 방향족 환 시스템(예: 나프틸 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸)이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "천연 아미노산"은 본원에 공지된 23개의 천연 아미노산을 지칭하며, 이는 다음과 같다(이는 3문자 약성어로 표시된다): Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Cys-Cys, Glu, Gln, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr 및 Val. 비-천연 아미노산이란 용어는 알파-(n이 1인 경우) 또는 베타-(n이 2인 경우) 아미노산인 화학식 NH<sub>2</sub>-(C(X)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH의 화합물(여기서, X는 각각 독립적으로, 당해 분야의 숙련인에 의해 인식된 모든 측쇄 잔기이다)을 지칭하고; 비-천연 아미노산의 예는 다음과 같지만, 이에 제한되는 것은 아니다: 하이드록시프로린, 호모프로린, 4-아미노-페닐알라닌, β-(2-나프틸)알라닌, 노르루이신, 사이클로헥실알라닌, β-(3-피리디닐)알라닌, β-(4-피리디닐)알라닌, α-아미노이소부티르산, 우로칸산, N,N-테트라메틸아미디노-히스티딘, N-메틸-알라닌, N-메틸-글리신, N-메틸-글루탐산, 3급-부틸글리신, α-아미노부티르산, 3급-부틸알라닌, 오르니틴, α-아미노이소부티르산, β-알라닌, γ-아미노부티르산, 5-아미노발레르산, 12-아미노도데카노산, 2-아미노인단-2-카복실산 등 및 이들의 유도체, 특히 아민 질소가 일알킬화되거나 이알킬화된 유도체.

본원에 사용된 바와 같은 다수의 잔기 또는 치환체는 "치환되거나 치환되지 않거나" 또는 "임의로 치환된" 것으로 간주된다. 특정 잔기가 이들 용어 중의 하나에 의해 수식된 경우, 이는 하나 이상의 치환체를 포함하는, 치환 가능한 것으로 당해 분야의 숙련인에게 공지된 상기 잔기의 어떠한 부분도 치환될 수 있으며, 1개 이상의 치환체인 경우에는, 각각의 치환체가 독립적으로 선택된다. 이러한 치환에 대한 정의는 당해 분야에 널리 공지되어 있고/있거나 본 명세서에 의해 교시된다. 예시 목적으로 이러한 치환체의 몇몇 예가 다음과 같이 제시되지만, 이로써 제한되지는 않는다: 알킬 그룹(그 자체가 치환될 수도 있는데, 예를 들면, CF<sub>3</sub>이다), 알콕시 그룹(그 자체가 치환될 수도 있는데, 예를 들면, OCF<sub>3</sub>이다), 할로젠 또는 할로 그룹(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 니트로, 옥소, CN, COH, COOH, 아미노, N-알킬아미노 또는 N,N-디알킬아미노(여기서, 알킬 그룹이 치환될 수도 있다), 에스테르[-C(O)-OR(여기서, R은, 예를 들면, 치환될 수 있는 알킬, 아릴 등의 그룹이다)], 아릴(치환될 수 있는 페닐이 가장 바람직하다) 및 아릴알킬(치환될 수 있다).

본 발명의 화합물은 항-혈관형성 특성을 지니고 있다. 이들 항-혈관형성 특성은 적어도 부분적으로는, 혈관형성 과정에 필수적인 단백질 티로신 키나제의 억제에 기인된 것이다. 이러한 이유로 인해, 이들 화합물은 관절염, 아테롬성 동맥 경화증, 재발협착증, 건선, 혈관종, 심근 혈관형성 과정, 관상 및 뇌 측부증, 허혈성 지 혈관형성 과정, 허혈증/재관류 상해, 상처 치유, 소화성 궤양, 헬리코박터 관련 질병, 바이러스적으로 유도된 혈관형성 장애, 골절, 크로우-후카세(Crow-Fukase) 증후군(POEMS), 자간전증, 기능성 자궁출혈, 묘조열, 피부 조혈, 혈관신생성 억제제, 및 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증 등과 연관된 바와 같은 망막증, 또는 노화 관련된 황반 변성과 같은 질병 상태에 대한 활성제로서 사용될 수 있다. 또한, 이들 중의 몇몇 화합물은 고형 종양, 악성 복수증, 폰 힙펠 린다우병(von Hippel Lindau disease), 조혈성 암 및 과증식성 장애, 예를 들면, 갑상선 과형성(특히, 그레이브병) 및 낭종[예를 들면, 다낭 난소 증후군(슈타인-레벤탈 증후군) 및 다낭 신장 질병을 특징으로 하는 난소 간질의 혈관과]에 대한 활성제로서 사용할 수 있는데, 이는 이러한 질병이 성장 및/또는 전이하기 위해서는 혈관 세포의 증식을 필요로 하기 때문이다.

또한, 이들 중의 몇몇 화합물은 화상, 만성 폐 질병, 발작, 용종, 아나필락시, 만성 및 알레르기성 염증, 지연형 과민증,

난소 과자극 증후군, 뇌 종양 관련 뇌부종, 고산병, 외상 또는 저산소증 유도된 뇌 또는 폐 부종, 눈 및 황반 부종, 복수 증, 사구체병증, 및 혈관 투과성 항진, 유출, 삼출, 단백질 일혈 또는 부종 증상이 현저하게 나타나는 기타 질병에 대한 활성제로서 사용될 수 있다. 당해 화합물은 또한, 단백질 일혈로 인해 피브린과 세포의 매트릭스가 침착되어 간질 증식을 증진시키는 장애(예: 해죽증, 섬유증, 경변 및 수근골 터널 증후군)를 치료하는데 유용할 것이다. VEGF 생성 증가는 단핵구 동원 및 활성화와 같은 염증성 과정을 증진시킨다. 본 발명의 화합물은 염증성 장 질병(IBD) 및 크론병과 같은 염증성 장애를 치료하는데 유용할 것이다.

VEGF는 이것이 혈관 투과성 항진과 부종 형성의 원인이 되는 것으로 공지된 유일한 혈관형성 성장 인자라는 점에서 독특하다. 실제로, 기타 다수의 성장 인자의 발현이나 투여와 연관되는 혈관 투과성 항진과 부종은 VEGF 생성을 통하여 매개되는 것으로 보인다. 염증성 사이토킨이 VEGF 생성을 자극한다. 저산소증으로 인해, 다수의 조직에서 VEGF가 현저하게 상향 조절되기 때문에, 경색, 폐색증, 허혈증, 빈혈, 또는 전형적으로 VEGF/VPF 매개된 반응을 유발시키는 순환기 손상과 관련된 상태가 된다. 혈관 투과성 항진, 연관된 부종, 변화된 경내피 교환 및 거대분자 일혈(이는 종종 누출을 수반한다)은 과도한 매트릭스 침착, 이상한 간질성 증식, 섬유증 등을 발생시킬 수 있다. 따라서, VEGF-매개된 투과성 항진이 이들 병인학적 특징을 지닌 장애의 실질적인 원인이 될 수 있다.

포배 이식, 태반 발생 및 배형성이 혈관형성 과정에 의존적이기 때문에, 본 발명의 특정 화합물은 임신조절구제 및 피임제로서 유용하다.

상기한 장애들은 KDR/VEGFR-2 및/또는 Flt-1/VEGFR-1 및/또는 Tie-2 티로신 키나제와 관련된 단백질 티로신 키나제 활성에 의해 상당 정도 매개되는 것으로 예상된다. 이들 티로신 키나제의 활성을 억제시킴으로써, 상기 열거된 장애의 진행을 억제시키는데, 이는 상기 질병 상태의 혈관형성 또는 혈관 투과성 항진 요소가 상당히 저하되기 때문이다. 특이적 티로신 키나제에 대한 선택성에 근거하여, 본 발명의 특정 화합물은, 덜 선택적인 티로신 키나제 억제제가 사용된 경우에 발생할 수도 있는 부작용을 최소화시키는 작용을 한다. 본 발명의 특정 화합물은 또한, FGFR, PDGFR, c-Met 및 IGF-1-R의 유효한 억제제이다. 이들 수용체 키나제는 각종 장애에서 혈관형성 및 과증식성 반응을 직접 또는 간접적으로 증진시킬 수 있으므로, 이들의 억제가 질병 진행을 방해할 수 있다.

Tie-2(TEK)는 중요한 혈관형성 과정, 예를 들면, 혈관 분지형성, 성장, 재형성, 성숙 및 안정성과 관련된, 최근에 발견된 내피 세포 특이적 수용체 티로신 키나제 계열의 한 구성원이다. Tie-2는 효능제 리간드[예: 수용체 자가인산화 반응과 시그널 형질도입을 자극하는 안지오펀이오테틴1("Ang1")]와 길항제 리간드[예: 안지오펀이오테틴2("Ang2")] 모두를 동정한 첫 번째 포유류 수용체 티로신 키나제이다. Tie-2 및 이의 리간드의 발현을 녹아웃 및 형질전환성 조작한 결과, 이는 Tie-2 시그널링을 치밀하게 공간적 및 시간적 제어하는 것이 새로운 혈관계의 적당한 개발에 필수적이라는 것을 지시해준다. 현 모델은 Ang1 리간드에 의한 Tie-2 키나제의 자극이, 새로운 혈관의 분지형성, 성장 및 생성, 및 혈관 원형을 보존하고 무활성을 유도시키는데 중요한 외피 지지체 세포의 동원 및 상호작용과 직접적인 연관이 있다는 것을 제시해준다. 혈관성 퇴행 부위에서 고수준으로 생성되는, Ang2에 의한 Tie-2 자가인산화 반응 억제 또는 Tie-2의 Ang1 자극 부재는 혈관 구조와 매트릭스 접착물의 상실을 야기시켜, 특히 성장/생존 자극의 부재하에 내피의 세포를 사멸시킬 수 있다. 그러나, 이러한 상황은 보다 복잡한데, 이는 둘 이상의 부가의 Tie-2 리간드(Ang3 및 Ang4)가 최근에 보고되었으며, 각종 효능적 및 길항적 안지오펀이오테틴의 헤테로 올리고머화(heterooligomerization) 능력과 이로 인한 이들의 활성 변화가 입증되었기 때문이다. 따라서, 혈관형성 치료학적 해결책으로서 Tie-2 리간드-수용체 상호작용을 표적으로 하는 것은 덜 선호되며 키나제 억제 전략이 바람직하다.

Tie-2의 가용성 세포의 도메인("ExTek")은 유방 종양 이종조직 이식과 폐 전이 모델 및 종양-세포 매개된 눈의 혈관신생에서 종양 혈관계의 정착을 붕괴시키는 작용을 할 수 있다. 아데노바이러스성 감염에 의해, 설치류에서 ExTek를

mg/ml 수준으로 생체내 생성시키는 것은 어떠한 부작용 없이 7 내지 10일 동안 달성할 수 있다. 이들 결과는 건강한 정상적인 동물에서의 Tie-2 시그널링 경로의 붕괴를 잘 견딜 수 있다는 것을 제시해준다. ExTex에 대한 이들 Tie-2 억제 반응은 이에 따라 리간드(들)를 격리시킬 수 있고/있거나 완전한 길이의 Tie-2를 갖는 비생식성 헤데로 이량체를 생성시킬 수 있다.

최근에, Tie-2 발현의 상당한 상향 조절이, 관절염에 걸린 사람 관절의 혈관성 혈액 관누스 내에서 발견되었는데, 이는 부적절한 혈관신생에서의 역할과 일치한다. 이러한 발견은 Tie-2가 류마티스성 관절염의 진행에 관여한다는 것을 제시해준다. 구성적 활성화 형태의 Tie-2를 생성시키는 점 돌연변이가 사람 정맥성 기형 장애와 연관하여 동정되었다. 따라서, Tie-2 억제제가 이러한 장애를 치료하는데 유용하고, 기타 부적절한 혈관신생 상황에 유용하다.

본 발명의 화합물은 단백질 키나제에 대한 억제 활성을 지니고 있다. 즉, 이들 화합물은 단백질 키나제에 의한 시그널 전달도입을 조정한다. 본 발명의 화합물은 세린/트레오닌 및 티로신 키나제 부류로부터의 단백질 키나제를 억제한다. 특히, 이들 화합물은 KDR/FLK-1/VEGFR-2 티로신 키나제의 활성을 선택적으로 억제한다. 본 발명의 특정 화합물은 또한, Flt-1/VEGFR-1, Flt-4/VEGFR-3, Tie-1, Tie-2, FGFR, PDGFR, IGF-1R, c-Met, Src-아부류 키나제 (예: Lck, hck, fgr, Src, fyn, yes 등)와 같은 부가의 티로신 키나제의 활성을 억제한다. 부가적으로, 본 발명의 몇몇 화합물은 세포 증식과 세포 주기 진행에 중요한 역할을 하는 PKC, MAP 키나제, erk, CDKs, Plk-1 또는 Raf-1 등의 세린/트레오닌 키나제를 상당히 억제시킨다. 특정한 단백질 키나제에 대한 본 발명의 일반적 화합물의 효과와 특이성은 종종 변할 수 있고, 치환체(즉, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A 및 환 1) 및 입체 구조 제한물의 종류, 수 및 배열을 변화시킴으로써 최적화시킬 수 있다. 또한, 특정 화합물의 대사물이 상당한 단백질 키나제 억제 활성을 보유할 수도 있다.

본 발명의 화합물은, 이를 필요로 하는 개개인에게 투여하는 경우에는, 이들 개개인에게서 혈관 투과성 항진과 부종 형성을 억제시킨다. 이들 화합물은 혈관 투과성 항진과 부종 형성 과정에 관여하는 KDR 티로신 키나제의 활성을 억제시킴으로써 작용하는 것으로 여겨진다. 이러한 KDR 티로신 키나제는 FLK-1 티로신 키나제, NYK 티로신 키나제 또는 VEGFR-2 티로신 키나제로서 지칭될 수도 있다. 혈관성 내피 세포 성장 인자(VEGF) 또는 또다른 활성화 리간드(예: VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E 또는 HIV Tat 단백질)가 혈관성 내피 세포 표면 상에 놓여진 KDR 티로신 키나제 수용체와 결합되는 경우에, KDR 티로신 키나제가 활성화된다. 이러한 KDR 티로신 키나제 활성화 후, 혈관의 투과성 항진이 발생하고, 유체가 혈관벽을 통과한 혈류로부터 간질성 공간 내로 이동함으로써, 부종 부위가 형성된다. 이러한 반응 후에 종종 누출이 일어난다. 유사하게, 과도한 혈관 투과성 항진이 중요한 조직과 기관(예: 폐 및 신장) 내의 내피를 가로지르는 정상적인 분자 교환을 붕괴시킴으로써, 거대분자 일혈과 침착을 유발시킬 수 있다. 후속 혈관형성 과정을 촉진시키는 것으로 여겨지는, KDR 자극에 대한 이러한 급성 반응 후, KDR 티로신 키나제 자극이 연장되어, 혈관성 내피 세포의 증식 및 화학주성이 발생하고 새로운 혈관이 형성된다. 활성화 리간드 생성을 차단시키거나, KDR 티로신 키나제 수용체에 대한 활성화 리간드 결합을 차단시키거나, 수용체 이량체화와 인산 전이 반응을 방지시키거나, KDR 티로신 키나제의 효소 활성을 억제시키거나(상기 효소의 인산화 기능을 억제시킴) 또는 이의 하류 시그널링을 방해하는 몇몇 기타 기전에 의해, KDR 티로신 키나제 활성을 억제함으로써[참조: D. Mukhopedhyay et al., Cancer Res. 58:1278-1284(1998) 및 이에 인용된 참조문헌], 투과성 항진 뿐만 아니라 연관된 일혈, 후속 부종 형성 및 매트릭스 침착, 및 혈관형성 반응을 억제 및 최소화시킬 수 있다.

본 발명의 바람직한 화합물의 한 그룹은, Flt-1 티로신 키나제 활성(Flt-1 티로신 키나제는 VEGFR-1 티로신 키나제로서 지칭되기도 한다)은 상당히 억제시키지 않으면서 KDR 티로신 키나제 활성을 억제시키는 특성을 지니고 있다. KDR 티로신 키나제와 Flt-1 티로신 키나제 모두는 KDR 티로신 키나제 수용체와 Flt-1 티로신 키나제 수용체 각각에 대한 VEGF 결합에 의해 활성화된다. 특정한 본 발명의 바람직한 화합물은, 이들이 활성화 리간드에 의해 활성화되지만 기타 수용체 티로신 키나제(예: Flt-1)(이는 특정의 활성화 리간드에 의해 활성화되기도 한다)는 억제시키지 않는 하나의 VEGF-수용체 티로신 키나제(KDR)의 활성을 억제시키기 때문에 독특하다. 따라서, 이러한 방식으로, 특정한 본 발명의 바람직한 화합물은 이들의 티로신 키나제 억제 활성에 있어서 선택적이다.

한 양태에 있어서, 본 발명은 화학식 1 내지 109의 화합물 중의 하나 이상의 치료학적 또는 예방학적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 이러한 환자에게서 단백질 키나제 - 매개된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

"단백질 키나제 - 매개된 질환" 또는 "단백질 키나제 활성화에 의해 매개된 질환"은 이의 발생 또는 진행이 적어도 부분적으로는 하나 이상의 단백질 키나제의 활성화에 좌우되는 질병 또는 기타 바람직하지 못한 물리적 질환과 같은 의학적 질환 상태이다. 이러한 단백질 키나제는, 예를 들면, 단백질 티로신 키나제 또는 단백질 세린/트레오닌 키나제일 수 있다.

치료할 환자는 동물일 수 있으며, 바람직하게는 포유류, 예를 들면, 사육 동물 또는 애완용 동물이다. 보다 바람직하게는, 환자는 사람이다.

"치료학적 유효량"은 상기 질환의 진행을 전적으로 또는 부분적으로 억제시키거나 또는 이러한 질환의 한 가지 이상 증상을 적어도 부분적으로 완화시키는, 화학식 1 내지 109의 화합물 또는 이러한 화합물의 둘 이상의 조합물의 양이다. 치료학적 유효량은 또한, 예방적으로 유효한 양일 수 있다. 치료학적으로 유효한 양은 환자의 크기 및 성별, 치료하고자 하는 질환, 질환 중증도 및 목적하는 결과에 좌우될 것이다. 특정의 환자의 경우, 치료학적 유효량은 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

본 발명의 방법은 단백질 키나제 - 매개된 질환, 예를 들면, 상기 언급된 질환을 치료하는데 유용하다. 한 양태에서, 이러한 단백질 키나제 - 매개된 질환은 바람직하지 못한 혈관형성 과정, 부종 또는 간질성 침착을 특징적으로 나타낸다. 예를 들면, 이러한 질환은 한 가지 이상의 궤양, 예를 들면, 세균성 또는 진균성 감염에 의한 야기된 궤양, 무렌(Mooren) 각막궤양 및 궤양성 대장염일 수 있다. 이러한 질환은 미생물성 감염, 예를 들면, 라임병(Lyme's disease), 패혈증, 패혈성 속, 또는 단순 포진, 대상 포진, 사람 면역결핍증 바이러스, 원충, 톡소플라스마증 또는 파라독스바이러스에 의한 감염; 혈관형성 장애, 예를 들면, 폰 히펠 린다우병, 다낭 신장병, 유선포창, 파제트병 및 건선; 생식 장애, 예를 들면, 자궁내막증, 난소 과자극 증후군, 자간전증 또는 기능성 자궁출혈; 섬유증 및 부종 질환, 예를 들면, 유육종증, 섬유증, 경변, 갑상선염, 전신 과점조도 증후군, 오슬러 - 베버 - 렌두병(Osler - Weber - Rendu disease), 만성 폐색성 폐 질환, 천식, 및 화상, 외상, 방사선, 발작, 저산소증 또는 허혈증 후의 부종; 또는 염증성/면역학적 질환, 예를 들면, 전신성 낭창, 만성 염증, 사구체신염, 활막염, 염증성 장 질환, 크론병, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 및 조직 이식 거부일 수 있다. 적합한 단백질 키나제 - 매개된 질환에는 또한, 겸상 적혈구 빈혈, 골다공증, 골화석증, 종양 - 유도된 과칼슘혈증 및 골 전이가 포함된다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 부가의 단백질 키나제 - 매개된 질환에는 망막증 및 황반 변성 이외의 안과 질환, 예를 들면, 눈 및 황반 부종, 눈의 혈관신생성 질환, 공막염, 방사상 각막절개술, 포도막염, 유리체염, 근시, 시와, 만성 망막 박리, 레이저후 합병증, 결막염, 스타가르츠병(Stargardt's disease) 및 엘즈버그(Eales disease)이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한, 아테롬성 동맥경화증, 재발 혈착증, 혈관성 폐색증 및 경동맥 폐쇄성 질환과 같은 심혈관성 질환의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한, 암 관련 징후, 예를 들면, 고형 종양, 육종(특히, 어원 육종 및 골육종), 망막아종, 횡문근육종, 신경아세포종, 조혈 악성 종양(백혈병 및 림프종 포함), 종양 - 유도된 흉막 또는 심낭 삼출 및 악성 복수종의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한, 크로우 - 후카세(POEMS) 증후군 및 당뇨병 질환, 예를 들면, 녹내장, 당뇨병성 망막증 및 세관이상 치료에 유용하다.

Src, Tec, Jak, Map, Csk, NFkB 및 Syk 계열의 키나제는 번역 기능 조절에 극히 중요한 역할을 한다. Src 계열에는 현재, Fyn, Lck, Fgr, Fes, Lyn, Src, Yrk, Fyk, Yes, Hck 및 Blk가 포함된다. Syk 계열에는 현재, Zap와 Syk만이

포함된다. TEC 계열에는 Tec, Btk, Rlk 및 Itk가 포함된다. Janus 계열의 키나제는 다수의 수용체를 통한 프로염증성 사이토킨 시그널과 성장 인자의 형질도입에 관여한다. Tec 계열의 키나제 구성원인 BTK와 ITK가 면역생물학에서 덜 인지된 역할을 하긴 하지만, 특정 억제제에 의해 이들을 조절하는 것이 치료학적으로 유익한 것으로 입증될 수 있다. Csk 계열에는 현재, Csk와 Chk가 포함된다. 키나제 RIP, IRAK-1, IRAK-2, NIK, p38 MAP 키나제, Jnk, IKK-1 및 IKK-2는 주요 프로염증성 사이토킨 TNF 및 IL-1에 대한 시그널 형질도입 경로에 관여한다. 이들 키나제 중의 하나 이상을 억제시키는 능력을 통하여, 화학식 1 내지 109의 화합물은 동종 이식편을 유지시키고, 자가면역 질환을 치료하며 패혈증과 패혈성 속을 치료하는데 유용한 면역조절제로서 기능할 수 있다. T 세포, B-세포, 비만 세포, 단핵구 및 호중구의 활성화 또는 이동을 조절시키는 능력을 통하여, 상기 화합물은 자가면역 질환과 패혈증을 치료하는데 사용할 수 있다. 고형 기관에 대한 숙주 대 그래프트 또는 골수에 대한 그래프트 대 숙주 거부 현상으로 인한 이식체 거부 반응의 예방은, 현재 이용 가능한 면역억제제의 독성에 의해 제한되고, 개선된 치료학적 지수를 나타내는 효능있는 약물로부터 유익할 것이다. 유전자 표적화 실험은 골흡수에 관여하는 세포인 파골세포의 생물학 분야에 Src가 중요한 역할을 한다는 것을 입증해주었다. 화학식 1 내지 109의 화합물은 Src를 조절하는 능력을 통하여, 또한 골다공증, 골화석증, 파제트병, 중앙 유도된 과갈습혈증 및 골 전이를 치료하는데 유용할 수 있다.

다수의 단백질 키나제가 원종양 유전자인 것으로 입증되었다. 염색체 손상(염색체 5 상의 Itk 키나제 봉쇄점에서 이루어짐), Abl 유전자의 경우에서와 같이 BCR(필라델피아 염색체)로의 전위, c-Kit 또는 EGFR과 같은 경우에서의 절단, 돌연변이(예: Met)로 인해, 이들을 원종양 유전자에서 종양 유전자 생성물로 전환시켜주는 조절곤란 단백질이 생성된다. 기타 종양에서는, 자가분비 또는 측분비 리간드/성장 인자 수용체 상호작용에 의해 발암 현상이 구동된다. src-계열 키나제 구성원은 전형적으로 하류 시그널 형질도입에 관여함으로써 발암을 증강시키고, 그 자체가 과발현이나 돌연변이에 의해 종양원성이 될 수 있다. 이들 단백질의 단백질 키나제 활성을 억제시킴으로써, 질병 과정이 억제될 수 있다. 혈관성 재발혈작증은 FGF 및/또는 PDGF-증진된 평활근 및 내피 세포 증식 과정과 관련이 있을 수 있다. 생체내에서의 FGFR, PDGFR, IGF1-R 및 c-Met의 리간드 자극은 프로-혈관형성성이고, 혈관형성 과정 의존적 질환을 증강시킨다. FGFR, PDGFR, c-Met 또는 IGF1-R 키나제 활성을 개별적으로 또는 조합하여 억제시키는 것이 이들 현상을 억제시키는데 효능있는 전략일 수 있다. 따라서, 정상적이거나 비정상적인 c-kit, c-met, c-fms, src 계열 구성원, EGFR, erbB2, erbB4, BCR-Abl, PDGFR, FGFR, IGF1-R 및 기타 수용체 또는 시토졸성 티로신 키나제의 키나제 활성을 억제시키는 화학식 1 내지 109의 화합물이 양성 및 신생물성 증식 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

다수의 병리학적 질환(예를 들면, 고형 1차 종양 및 전이, 카포시 육종, 류마티스성 관절염, 부적절한 눈의 혈관신생로 인한 실명, 건선 및 아테롬성 동맥경화증)에서는, 병의 진행이 지속적인 혈관형성 과정에 따라서 결정된다. 폴리펩티드 성장 인자는 종종, 병든 조직이나 이와 연관된 염증 세포에 의해 생성되고, 이들의 상응하는 내피 세포 특이적 수용체 티로신 키나제(예: KDR/VEGFR-2, Flt-1/VEGFR-1, Tie-2/Tek 및 Tie)는 내피 세포 성장, 이동, 체제, 분화 및 필수적인 새로운 기능상 혈관계의 정착에 필수적이다. 혈관 투과성 항진을 매개하는데 있어서의 VEGF의 혈관 투과성 인자 활성화로 인해, VEGFR 키나제의 VEGF-자극이 또한 종양 복수증, 뇌 및 폐부종, 흉막 및 심낭 삼출, 지연형 과민 반응, 외상 후의 조직 부종 및 기관 기능 부전증, 화상, 허혈증, 당뇨병성 합병증, 자궁내막증, 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS), 심폐성 바이패스 후 이와 관련된 저혈압 및 투과성 항진, 및 부적절한 눈의 혈관신생으로 인해 녹내장 또는 실명을 유발시키는 눈 부종 형성에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. VEGF 이외에도, 최근에 동정된 VEGF-F 및 VEGF-D, 및 바이러스적으로 암호화된 VEGF-E 또는 HIV-Tat 단백질이 VEGFR 키나제의 자극을 통하여 혈관 투과성 항진 반응을 유발시킬 수도 있다. KDR/VEGFR-2 및 Tie-2는 또한, 조혈 줄기 세포의 선택 집단에서 발견된다. 이러한 집단의 특정 구성원은 천연상 다능성이고, 이는 성장 인자로 자극하여 내피 세포로 분화시키고 맥관형성 혈관생성 과정에 참여하도록 할 수 있다. 이러한 이유로 인해, 이들은 내피 전구세포(EPCs)로 불리워왔다[참조: J. Clin. Invest. 102:1231-1236(1999)]. 몇몇 전구세포에서는, Tie-2가 이들을 동원, 유착, 조절 및 분화시키는 역할을 할 수 있다[참조: Blood, 4317-4326(1997)]. 따라서, 내피 세포 특이적 키나제의 키나제 활성을 차단시킬 수 있는 화학식 1 내지 109의 특정 제제는 이들 상황들과 관련된 병의 진행을 억제시킬 수 있다.

Tie-2의 길항제 리간드(Ang2)의 혈관성 탈안정화는 내피에서 불안정한 "증식성" 상태를 유도하는 것으로 여겨진다. 고수준의 VEGF의 존재하에서는, 강력한 혈관형성 반응이 유발될 수 있지만, VEGF 또는 VEGF-관련 자극의 부재하에서는, 명백한 혈관 퇴행과 내피 세포소멸이 발생할 수 있다[참조: Genes and Devel. 13:1055-1066(1999)]. 유사한 방식으로, Tie-2 키나제 억제제는 VEGF-관련 자극의 존재하에 또는 부재하에 각각 프로-혈관형성성 또는 항-혈관형성성일 수 있다.

화학식 1 내지 109의 화합물 또는 이의 염, 또는 이의 치료학적 유효량을 함유하는 약제학적 조성물은 단백질 키나제-매개된 질환, 예를 들면, 상기한 바와 같은 면역계의 양성 및 신생물성 증식 질병 및 장애를 치료하는데 사용할 수 있다. 예를 들면, 이러한 질병에는 자가면역 질병, 예를 들면, 류마티스성 관절염, 갑상선염, 유형 I 당뇨병, 다발성 경화증, 유육종증, 염증성 장 질환, 크론병, 중증성 근무력증 및 전신 홍반성 낭창; 건선, 기관 이식 거부(예: 신장 이식 거부, 그래프트 대 숙주 질병), 양성 및 신생물성 증식 질환, 사람 암, 예를 들면, 폐암, 유방암, 위암, 방광암, 결장암, 췌장암, 난소암, 전립선암 및 직장암, 및 조혈 악성 종양(백혈병 및 림프종), 및 사람에게서 부적절한 혈관신생과 관련된 질환, 예를 들면, 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막증, 노화 관련된 황반 변성으로 인한 용모막 혈관신생, 및 유아 혈관종이 포함된다. 또한, 이러한 억제제는 VEGF 매개된 부종, 복수증, 삼출 및 유출, 예를 들면, 황반 부종, 뇌부종, 급성 폐 손상 및 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)과 관련된 장애를 치료하는데 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한, 상기 질환들을 예방하는데 유용할 수 있다.

상기한 장애들은 VEGF 수용체(예: KDR, Flt-1 및/또는 Tie-2)와 관련된 단백질 티로신 키나제 활성화에 의해 상당히 정도 매개되는 것으로 예상된다. 이들 수용체 티로신 키나제의 활성을 억제시킴으로써, 상기 열거된 장애의 진행을 억제시키는데, 이는 상기 질병 상태의 혈관형성 요소가 상당히 저하되기 때문이다. 특이적 티로신 키나제에 대한 선택성에 근거하여, 본 발명의 화합물은, 덜 선택적인 티로신 키나제 억제제가 사용된 경우에 발생할 수도 있는 부작용을 최소화시키는 작용을 한다.

본 발명의 또다른 국면에서는, 약물로서, 특히 단백질 키나제 활성화, 예를 들면, 티로신 키나제 활성화, 세린 키나제 활성화 및 트레오닌 키나제 활성화의 억제제로서 사용하기 위한, 상기 초기에 정의한 바와 같은 화학식 1 내지 109의 화합물이 제공된다. 본 발명의 또다른 국면에서는, 단백질 키나제 활성을 억제하는데 사용하기 위한 약물을 제조하는데 있어서의, 상기 초기에 정의한 바와 같은 화학식 1 내지 109의 화합물의 용도가 제공된다.

본 발명에서는, 다음 정의가 적용될 수 있다:

"생리학적으로 허용되는 염"은 유리 염기의 생물학적 효능과 특성을 보유하고 있고 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화 수소산, 황산, 질산, 인산 또는 유기 산, 예를 들면, 설폰산, 카복실산, 유기 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 락트산, 타르타르산 등과의 반응에 의해 수득되는 염을 지칭한다.

#### 약제학적 제형

본 발명의 화합물은 혈관 투과성 향진, 부종 및 이와 연관된 장애를 치료하거나 완화시키는 용량으로, 그 자체로서 투여되거나, 또는 적합한 담체 또는 부형제(들)과 혼합되는 경우에는 약제학적 조성물 내에 포함되어 사람 환자에게 투여될 수 있다. 이들 화합물의 혼합물을, 단순 혼합물로서 또는 적합하게 제형화된 약제학적 조성물로 환자에게 투여할 수 있다. 치료학적 유효량은 추가로, 부적절한 혈관신생, 과증식성 장애의 진행, 부종, VEGF-관련된 투과성 향진 및/또는 VEGF-관련된 저혈압을 예방하거나 약화시키는데 충분한 화합물(들)의 양을 지칭한다. 본 발명의 화합물 투여 및 제형화 기술은 다음 문헌에서 발견될 수 있다[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition].

## 투여 경로

적합한 투여 경로에는, 예를 들면, 경구, 안약, 직장, 경점막, 국소, 또는 장 투여; 근육내, 피하, 수내 주사 뿐만 아니라 포막내, 직접적인 실내, 정맥내, 복강내, 비내 또는 안내 주사를 포함한 비경구 전달 경로가 포함될 수 있다.

또다른 한편, 당해 화합물을 전신 투여 보다는 국소 투여, 예를 들면, 당해 화합물을 종종 데포 또는 지속 방출형 제형으로 부종 부위에 직접적으로 주사함으로써 국소 투여할 수 있다.

또한, 약물을 표적된 약물 전달 시스템, 예를 들면, 내피 세포 - 특이적 항체로 피복된 리포솜으로 투여할 수 있다.

## 조성물/제형

본 발명의 약제학적 조성물은 그 자체가 공지된 방법, 예를 들면, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 윤활, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의해 제조할 수 있다.

이로써, 본 발명에 따라서 사용하기 위한 약제학적 조성물은, 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진시키는 부형제와 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제형화할 수 있다. 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다.

주사 투여의 경우에는, 본 발명의 제제를 수성 용액, 바람직하게는 생리학적으로 혼화성인 완충제, 예를 들면, 한크스 용액(Hanks's solution), 링거액 또는 생리 식염수 완충액에서 제형화시킬 수 있다. 경점막 투여의 경우에는, 투과될 장벽에 적절한 침투제를 본 제형에 사용한다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.

경구 투여의 경우에는, 활성 화합물을 당해 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써, 당해 화합물을 용이하게 제형화시킬 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물을, 치료하고자 하는 환자의 경구 섭취를 위한 정제, 환제, 당의정, 캡셀제, 액제, 젤, 시럽제, 슬러리, 현탁제 등으로서 제형화시킬 수 있게 해준다. 경구 투여용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고형 부형제와 조합하고, 이로써 생성된 혼합물을 임의로 분쇄시킨 다음, 경우에 따라 적합한 보조제를 가한 후에 과립 혼합물을 가공 처리하여 정제 또는 당의정을 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예를 들면, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 또는 솔리톨을 포함한 당; 셀룰로즈 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다. 경우에 따라, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산, 또는 이의 염(예: 나트륨 알기네이트) 등의 붕해제를 가할 수도 있다.

당의정 핵에 적합한 피복제가 제공된다. 이를 위하여, 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는 농축된 당 용액을 사용할 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 동정하거나 확인하기 위하여 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정에 가할 수 있다.

경구적으로 사용될 수 있는 약제학적 제제에는 젤라틴으로 만든 푸쉬-핏(push-fit) 캡셀제 뿐만 아니라 젤라틴과 가소제(예: 글리세롤 또는 솔비톨)로 만든 연질의 밀봉된 캡셀제가 포함된다. 이러한 푸쉬-핏 캡셀제는 활성 성분을 락토즈 등의 충전제, 전분 등의 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡셀제에서는, 활성 성분을 적합한 액체, 예를 들면, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제를 가할 수도 있다. 경구 투여하기 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여형으로 존재해야 한다.

불내 투여의 경우에는, 당해 조성물이 편리한 방법으로 제형화된 정제 또는 로젠지 형태를 취할 수 있다.

흡입 투여의 경우에는, 본 발명에 따라서 사용하기 위한 화합물을, 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여, 가압된 액 또는 분무기로부터 에어로졸 분무 표시물 형태로 편리하게 전달한다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정할 수 있다. 당해 화합물의 분말 혼합물과 적합한 분말 기재(예: 락토즈 또는 전분)를 함유하는, 예를 들면, 흡입기 또는 가스 주입기에서 사용하기 위한 젤라틴의 카트릿지 및 캡셀제를 제형화할 수 있다.

당해 화합물은 주사, 예를 들면, 거환 주사 또는 연속 주입함으로써 비경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 주사용 제형은 단위 투여형, 예를 들면, 방부제가 첨가된 앰플 또는 수 회분 용기에 제시할 수 있다. 당해 조성물은 오일상 또는 수성 비히클 중의 현탁제, 용제 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제 등의 제형화제를 함유할 수 있다.

비경구 투여용 약제학적 제형에는 수용성 형태의 활성 화합물의 수성 용제가 포함된다. 부가적으로, 활성 화합물의 현탁제는 적절한 오일상 주사용 현탁제로서 제조할 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클에는 참깨유 등의 지방 오일, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드 등의 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜이 포함된다. 수성 주사용 현탁제는 현탁제의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 솔비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 상기 현탁제는 고도로 농축된 용제의 제조를 허용해 주기 위해 당해 화합물의 용해도를 증가시키는 제제 또는 적합한 안정화제를 함유할 수도 있다.

또한, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균성 피로젠 무함유 물로 구성하기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.

당해 화합물은 또한, 직장 조성물, 예를 들면, 통상적인 좌제 기재(예: 코코아 버터 또는 기타 글리세라이드)를 함유하는, 좌제 또는 유산 관장제로 제형화할 수 있다.

상기한 제형 이외에도, 당해 화합물은 데포 제제로서 제형화할 수 있다. 이러한 장시간 작용하는 제형은 이식함으로써 투여할 수 있다(예를 들면, 피하 또는 근육내, 또는 근육내 주사). 따라서, 예를 들면, 당해 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 오일 교환 수지로 제형화하거나, 또는 거의 불용성인 유도체, 예를 들면, 거의 불용성인 염으로서 제형화할 수 있다.

본 발명의 소수성 화합물에 대한 약제학적 담체의 예는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수산화성 유기 중합체 및 수성상을 포함하는 조용매 시스템이다. 이러한 조용매 시스템은 VPD 조용매 시스템일 수 있다. VPD는 무수 에탄올 중의 용적에 기준하여 만든, 3%w/v 벤질 알콜, 8%w/v 비극성 계면활성제 폴리솔베이트 80, 및 65%w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. 상기 VPD 조용매 시스템(VPD:5W)은 용액 중의 5% 덱스트로스로 1:1 희석된 VPD로 이루어진다. 이러한 조용매 시스템은 소수성 화합물을 잘 용해시키고, 그 자체가, 전신 투여시 독성이 낮다. 본래, 조용매 시스템의 비율은 이의 용해도와 독성 특징에 손상을 입히지 않으면서도 상당히 다양할 수 있다. 또한, 조용매 성분의 실체는 가변적일 수 있는데, 예를 들면, 기타 저독성의 비극성 계면활성제를 폴리솔베이트 80 대신 사용할 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 가변적일 수 있으며; 기타 생체 적합한 중합체, 예를 들면, 폴리비닐 피롤리돈이 폴리에틸렌 글리콜을 대체할 수 있고; 기타 당 또는 폴리사카라이드가 덱스트로스를 대체할 수 있다.

또한, 소수성 약제학적 화합물에 대한 기타 전달 시스템을 이용할 수도 있다. 리포솜과 에멀전이 소수성 약물에 대한 전



달 비히클 또는 담체로서 널리 공지된 예이다. 디메틸설폭사이드와 같은 특정의 유기 용매를 이용할 수도 있지만, 이는 통상적으로 독성 처리 비용이 많이 든다. 부가적으로, 상기 화합물은 지속 방출형 시스템, 예를 들면, 치료학적 제제를 함유하는 고형 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달할 수 있다. 각종 서방성 물질이 입증되었으며, 당해 분야의 숙련인에게 널리 공지되어 있다. 서방성 캡셀제는 이의 화학적 특성에 따라서, 당해 화합물을 수주 내지 10 0일 이하 동안 방출시킨다. 치료학적 제제의 화학적 특성과 생물학적 안정성에 따라서, 단백질을 안정화시키기 위한 부가의 전략을 이용할 수 있다.

당해 약제학적 조성물은 또한, 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예에는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당, 전분, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴 및 중합체(예: 폴리에틸렌 글리콜)가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 다수의 유기 분자 화합물이 약제학적으로 적합한 짝이온과의 염으로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 혼화성인 염은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 산과 형성될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태 보다 수성 또는 기타 양성자성 용매에서 보다 가용성인 경향이 있다.

#### 유효 투여량

본 발명에서 사용하기에 적합한 약제학적 조성물에는, 활성 성분이 이의 최종 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되어 있는 조성물이 포함된다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량이란 치료받는 대상체의 발병을 예방하거나 기존의 증상을 완화시키는데 유효한 양을 의미한다. 유효량의 결정은 당해 분야의 숙련인에게 널리 공지되어 있다.

본 발명의 방법에 사용된 어떠한 화합물의 경우에도, 치료학적 유효량은 세포성 검정으로부터 초기에 평가할 수 있다. 예를 들면, 세포성 검정에서 결정한 바와 같은  $IC_{50}$  [즉, 소정의 단백질 키나제 활성의 최대 억제 50%를 달성하는데 요구되는 시험 화합물의 농도]를 포함하는 순환 농도 범위를 달성하기 위해 세포성 모델과 동물 모델에서 용량을 공식화할 수 있다. 몇몇 경우에는, 3 내지 5% 혈장 알부민의 존재하에  $IC_{50}$  을 결정하는 것이 적절한데, 이는 이러한 결정치가 상기 화합물에 대한 혈장 단백질의 결합 효과에 근접하기 때문이다. 이러한 정보를 사용하여 사람에게서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정할 수 있다. 또한, 가장 바람직한 전신 투여용 화합물은, 혈장에서 안전하게 달성할 수 있는 수준에서 본래 세포 내에서의 단백질 키나제 시그널링을 효과적으로 억제시킨다.

치료학적 유효 용량은 환자의 증상을 완화시켜 주는 화합물의 양을 지칭한다. 이러한 화합물의 독성과 치료학적 효능은, 예를 들어, 최대 관용 용량(MTD) 및  $ED_{50}$  [50% 최대 반응에 대한 유효 용량]을 결정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험용 동물에서의 표준 약제학적 과정에 의해 결정할 수 있다. 독성 효과와 치료학적 효과 간의 용량 비가 치료학적 지수이고, 이는 MTD와  $ED_{50}$  간의 비로서 표현될 수 있다. 치료학적 지수가 높은 화합물이 바람직하다. 이들 세포 배양물 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 사람에게 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는데 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는, 독성을 거의 또는 전혀 나타내지 않는  $ED_{50}$  을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 투여량은 이용된 투여 형태와 활용된 투여 경로에 따라서 상기 범위 내에서 가변적일 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태에 따라서 개개의 전문의에 의해 선택될 수 있다[참조: Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p1]. 위급한 발증을 치료하는데 있어서, 신속한 반응을 달성하기 위해서는, MTD에 근접하게 급성 거환 또는 주입제를 투여하는 것이 요구될 수 있다.

투여량과 투여 간격은 키나제 조정 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지시키는데 충분한 혈장 수준의 활성 잔기를 제공하도록 개개인마다 조정할 수 있다. 이러한 MEC는 각각의 화합물에 대해 다양할 것이지만, 시험관내 데이터, 예를 들면, 본원에 기재된 검정을 이용하여 단백질 키나제를 50 내지 90% 억제시키는데 필요한 농도로부터 평가할 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 투여량은 개개인의 특징과 투여 경로에 좌우될 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물학적 검정을 사용하여 혈장 농도를 결정할 수 있다.

투여 간격은 MEC 값을 이용하여 결정할 수도 있다. 화합물은 목적하는 증상 완화가 이루어질 때까지, 전 시간의 10 내지 90%, 바람직하게는 30 내지 90%, 가장 바람직하게는 50 내지 90% 동안 혈장 수준이 MEC 이상을 유지하는 섭생을 이용하여 투여해야 한다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우에는, 약물의 유효 국소 농도가 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다.

투여된 조성물의 양은 물론, 치료받는 대상체, 대상체의 체중, 통증 중증도, 투여 방식 및 담당의의 판단에 좌우될 것이다.

#### 패키징

당해 조성물은 경우에 따라, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 투약기 내로 제시될 수 있다. 이러한 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들면, 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 상기 팩 또는 투약기에는 투여 지시 사항이 적혀있을 수 있다. 화합성 약제학적 담체에 제형화된 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 또한 제조하고, 이를 적절한 용기 내에 놓아둔 다음, 지시된 질환에 대한 치료 사항을 표지할 수 있다.

몇몇 제형에서는, 본 발명의 화합물을 극히 작은 크기의 입자 형태, 예를 들면, 유동 에너지 분쇄 공정에 의해 수득된 바와 같은 입자 형태로 사용하는 것이 유리할 수 있다.

본 발명의 화합물을 약제학적 조성물의 제조에 사용하는 것은 다음의 기재 내용으로써 예시된다. 이러한 기재에서는, 용어 "활성 화합물" 이 본 발명의 모든 화합물, 특히 앞서 예들 중의 하나의 최종 생성물인 화합물을 의미한다.

#### a) 캡셀제

캡셀제의 제조에서는, 활성 화합물 10중량부와 락토즈 240중량부를 탈응집시킨 다음 혼합할 수 있다. 이 혼합물을 경질 젤라틴 캡셀제에 채우는데, 이러한 각각의 캡셀제는 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부분을 함유한다.

#### b) 정제

다음 성분들로부터 정제를 제조할 수 있다:

중량부

활성 화합물 10

락토즈 190

옥수수 전분 22

폴리비닐피롤리돈 10

마그네슘 스테아레이트 3

상기 활성 화합물, 락토즈 및 몇몇 전분을 탈응집시키고, 혼합한 다음, 이로서 생성된 혼합물을 에탄올 중의 폴리비닐피롤리돈 용액을 이용하여 과립화시킬 수 있다. 이러한 무수 과립물을 마그네슘 스테아레이트 및 나머지 전분과 혼합할 수 있다. 이어서, 상기 혼합물을 정제기에서 압착시켜, 각각 활성 화합물의 단위 용량 또는 단위 용량의 일부분을 함유하는 정제를 수득한다.

#### c) 장피정

상기 b)에 기재된 방법에 의해 정제를 제조할 수 있다. 이러한 정제를 에탄올:디클로로메탄(1:1) 중의 20% 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트와 3% 디에틸 프탈레이트의 용액을 사용하여 통상적인 방식으로 장피복시킬 수 있다.

## d) 좌제

좌제의 제조에서는, 활성 화합물 100중량부를 트리글리세라이드 좌제용 기재 1300중량부에 혼입시킨 다음, 이 혼합물을, 각각 치료학적 유효량의 활성 성분을 함유하는 좌제로 성형시킬 수 있다.

본 발명의 조성물에서는, 당해 활성 화합물을 경우에 따라, 기타 화합성 약리학적 활성 성분과 연합할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물을, VEGF 또는 안지오프이에틴의 생성을 억제 또는 예방시키거나, VEGF 또는 안지오프이에틴에 대한 세포내 반응을 약화시키거나, 세포내 시그널 형질도입을 차단시키거나, 혈관 투과성 항진을 억제시키거나, 염증을 감소시키거나, 또는 부종 형성 또는 혈관신생을 억제 또는 예방시키는 하나 이상의 부가의 약제학적 제제와 조합하여 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 적절한 투여 경로에 따라, 상기 부가의 약제학적 제제 투여 이전, 투여 이후 또는 이러한 투여와 동시에 투여할 수 있다. 이러한 부가의 약제학적 제제에는 항부종 스테로이드, NSAIDS, ras 억제제, 항-TNF 제제, 항-IL-1 제제, 항히스타민제, PAF-길항제, COX-1 억제제, COX-2 억제제, NO 신타제 억제제, Akt/PTB 억제제, IGF-1R 억제제, PKC 억제제 및 PI3 키나제 억제제가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물 및 부가의 약제학적 제제는 부가적으로 작용하거나 상승적으로 작용한다. 따라서, 혈관형성 과정, 혈관 투과성 항진을 억제시키고/시키거나 부종 형성을 억제시키는 물질을 조합하여 투여하면, 단독으로 투여한 경우 보다 과증식성 장애, 혈관형성 과정, 혈관 투과성 항진 또는 부종의 해로운 효과를 보다 많이 경감시킬 수 있다. 각종 종양을 치료하는 경우에는, 항증식성 또는 세포독성 화학요법제와 조합하여 투여하는 것이 예상된다.

본 발명은 또한, 약제로서의 화학식 1 내지 109의 화합물의 용도를 포괄한다.

본 발명의 추가의 국면은 포유류, 특히 사람에게서 혈관 투과성 항진, 혈관형성 과정 의존적 장애, 증식성 질환 및/또는 면역계 장애를 치료하기 위한 약물을 제조하는데 있어서의, 화학식 1 내지 109의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한, 치료학적 유효량의 화학식 1 내지 109의 화합물을 포유류, 특히 사람에게 투여하는 것을 포함하여, 혈관 투과성 항진, 부적절한 혈관신생, 증식성 질환 및/또는 면역계 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

이들 단백질 키나제를 억제하는데 있어서의 화합물의 시험관내 효능은 다음에 상세된 과정에 의해 결정할 수 있다.

화합물의 효능은 대조군과 비교하여 시험 화합물에 의한 외인성 기질[예를 들면, 합성 펩티드[참조: Z. Songyang et al., Nature 373:536 - 539]의 인산화 억제량에 의해 결정될 수 있다.

바쿨로바이러스 시스템을 사용한 KDR 티로신 키나제 생성

HUVEC 세포로부터 분리된 cDNA를 사용하는 PCR을 통하여, 사람 KDR 세포내 도메인(aa 789-1354)에 대한 암호화 서열을 생성시킨다. 또한, 폴리-His6 서열을 상기 단백질의 N-말단에 도입한다. 이 단편을 XbaI 및 NotI 부위에서 형질감염 벡터 pVL1393 내로 클로닝한다. 바쿨로골드(BaculoGold) 형질감염 시약(PharMingen)을 사용한 공동-형질감염을 통하여 재조합 바쿨로바이러스(BV)를 생성시킨다. 재조합 BV를 플라크 정제하고, 웨스턴 분석을 통하여 확인한다. 단백질 생성을 위해, SF-9 세포를 SF-900-II 배지에서  $2 \times 10^6/\text{ml}$ 로 성장시키고, 0.5 플라크 형성 단위/세포(MOI)로 감염시킨다. 감염시킨지 48시간 후에 세포를 수거한다.

KDR의 정제

50ml의 트리톤 X-100 용해 완충액(20mM 트리스, pH 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mM PMSF, 10 $\mu$ g/ml 아프로티닌, 1 $\mu$ g/ml 루이페틴)을 1L의 세포 배양물로부터 세포 펠릿에 가함으로써, (His)<sub>6</sub>KDR(aa789-1354)을 발현하는 SF-9 세포를 용해시킨다. 이러한 용해물을 4℃에서 30분 동안 소르발(Sorval) SS-34 회절기에서 19,000rpm으로 원심분리시킨다. 상기 세포 용해물을 50mM HEPES, pH 7.5, 0.3M NaCl로 평형시킨 5ml NiCl<sub>2</sub> 킬레이팅 세파로즈 칼럼에 적용한다. 0.25M 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액을 사용하여 KDR을 용출시킨다. 키나제 활성을 측정하는 ELISA 검정(하기) 및 SDS-PAGE를 사용하여 칼럼 분획을 분석한다. 이와 같이 정제된 KDR을 25mM HEPES, pH 7.5, 25mM NaCl, 5mM DTT 완충액으로 교환하고 -80℃에서 저장하였다.

#### 사람 Tie-2 키나제 생성 및 정제

주형으로서 사람 태반으로부터 분리된 cDNA를 사용하는 PCR을 통하여, 사람 Tie-2 세포내 도메인(aa 775-1124)에 대한 암호화 서열을 생성시킨다. 폴리-His<sub>6</sub> 서열을 상기 단백질의 N-말단에 도입하고, 이 작제물을 XbaI 및 NotI 부위에서 형질감염 벡터 pVL1939 내로 클로닝한다. 바쿨로폴드 형질감염 시약(PharMingen)을 사용한 공동-형질감염을 통하여 재조합 BV를 생성시킨다. 재조합 BV를 플라크 정제하고, 웨스턴 분석을 통하여 확인한다. 단백질을 생성을 위해, SF-9 곤충 세포를 SF-900-II 배지에서 2 × 10<sup>6</sup>/ml로 성장시키고, 0.5 MOI로 감염시킨다. 스크리닝에 사용된 His-태그된 키나제의 정제는 KDR에 대해 기재된 바와 유사하게 한다.

#### 사람 Flt-1 티로신 키나제 생성 및 정제

바쿨로바이러스성 발현 벡터 pVL1393(PharMingen, Los Angeles, CA)를 사용한다. 폴리-His<sub>6</sub>를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을, 사람 Flt-1의 전체 세포내 키나제 도메인(아미노산 786-1338)을 암호화하는 뉴클레오타이드 영역에 대해 5'에 놓아둔다. 이러한 키나제 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은, HUVEC 세포로부터 분리된 cDNA 라이브러리를 사용하는 PCR을 통하여 생성시킨다. 상기 히스티딘 잔기는 KDR 및 ZAP70에 대해서와 유사한 방식으로 단백질을 친화 정제할 수 있게 해준다. SF-9 곤충 세포를 0.5 다중도로 감염시키고, 감염시킨지 48시간 후에 수거한다.

#### EGFR 티로신 키나제 공급원

EGFR을 시그마(Sigma; Cat#E-3641; 500단위/50 $\mu$ l)로부터 구입하고, EGF 리간드는 온코진 리서치 프로덕츠/칼바이오켄(Oncogene Research Products/Calbiochem) (Cat#PF011-100)으로부터 획득하였다.

#### ZAP70의 발현

사용된 바쿨로바이러스성 발현 벡터는 pVL1393(PharMingen, Los Angeles, CA)이다. 아미노산 M(H)6LVPR<sub>9</sub>S를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을, ZAP70 전체(아미노산 1-619)를 암호화하는 영역에 대해 5'에 놓아둔다. 이러한 ZAP70 암호화 영역을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은, 저켓(Jurkat) 불멸화 T 세포로부터 분리된 cDNA 라이브러리를 사용하는 PCR을 통하여 생성시킨다. 상기 히스티딘 잔기는 상기 단백질을 친화 정제할 수 있게 해준다(하기 참조). LVPR<sub>9</sub>S 브릿지는 트롬빈에 의한 단백질 분해적 절단에 대한 인식 서열을 구성하여, 상기 효소로부터 친화성 태그를 제거시킬 수 있게 해준다. SF-9 곤충 세포를 0.5 다중 감염도로 감염시키고, 감염시킨지 48시간 후에 수거한다.

#### ZAP70의 추출 및 정제

SF-9 세포를 20mM 트리스, pH 8.0, 137mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mM PMSF, 1 $\mu$ g/ml 루이페틴, 10 $\mu$ g/ml 아프로티닌 및 1mM 나트륨 오르토티바나테이트로 이루어진 완충액에서 용해시킨다. 이러한 가용성 용해물을 50mM HEPES, pH 7.5, 0.3M NaCl로 평형시킨 킬레이팅 세파로즈 HiTrap 칼럼(Pharmacia)에 적용한다. 용해 단백질을 250mM 이미다졸로 용출시킨다. 상기 효소를 50mM HEPES, pH 7.5, 50mM NaCl 및 5mM DTT를 함유하는 완충액에 저장한다.

## 단백질 키나제 공급원

Lck, Fyn, Src, Blk, Csk 및 Lyn, 및 이의 절단된 형태는 시판중이거나[공급처: 예를 들면, 업스테이트 바이오테크놀로지 인코포레이티드(Upstate Biotechnology Inc.) (Saranac Lake, N.Y) 및 산타 크루즈 바이오테크놀로지 인코포레이티드(Santa Cruz Biotechnology Inc.) (Santa Cruz, Ca.), 또는 통상적인 방법을 사용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제할 수 있다.

## PTKs에 대한 효소 결합 면역 흡착 검정(ELISA)

효소 결합 면역 흡착 검정(ELISA)을 사용하여 티로신 키나제 활성의 존재 여부를 탐지하고 측정한다. 이러한 ELISA는 예를 들어, 문헌[참조: Voller et al., 1980, "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay", In: Manual of Clinical Immunology, 2d ed., edited by Rose and Friedman, pp 359 - 371 Am. Soc. of Microbiology, Washington, D.C.]에 기재된 공지된 프로토콜에 따라서 수행하였다.

상기 언급된 프로토콜을 특이적 PTK에 대하여 활성을 결정하도록 적응시켰다. 예를 들면, ELISA 실험을 수행하는데 바람직한 프로토콜이 다음에 제공된다. 이들 프로토콜을, 수용체 PTK 계열의 기타 구성원 뿐만 아니라 비-수용체 티로신 키나제 구성원에 대한 화합물의 활성을 결정하도록 적응시키는 것은 당해 분야의 숙련인에게 널리 알려져 있다. 억제제 선택도를 결정하기 위해서, 광범위한 PTK 기질[예를 들면, 폴리(Glu<sub>4</sub>Tyr)의 랜덤 공중합체, 20,000 내지 50,000MW]을 당해 검정에서 가시 Km의 대략 2배 농도로 ATP(전형적으로 5 $\mu$ M)와 함께 이용한다.

다음 과정을 사용하여 KDR, Flt-1, Flt-4, Tie-1, Tie-2, EGFR, FGFR, PDGFR, IGF-1-R, c-Met, Lck, hck, Blk, Csk, Src, Lyn, fgr, Fyn 및 ZAP70 티로신 키나제 활성에 대한 본 발명의 화합물의 억제 효과를 검정하였다:

완충액 및 용액: PGT폴리(Glu,Tyr) 4:1

분말을 -20°C에서 저장한다. 분말을 50mg/ml 용액에 대한 인산염 완충 식염수(PBS)에 용해시킨다. 1ml 분취량을 -20°C에서 저장한다. 플레이트가 생성되면, 기브코(Gibco) PBS에서 250 $\mu$ g/ml로 희석시킨다.

반응용 완충액: 100mM HEPES, 200mM MgCl<sub>2</sub>, 4mM MnCl<sub>2</sub>, 5mM DTT, 0.02% BSA, 200 $\mu$ M NaVO<sub>4</sub>, pH 7.10

ATP: 100mM 분취량을 -20°C에서 저장한다. 수 중에서 20 $\mu$ M으로 희석시킨다.

세척 완충액: 0.1% 트윈 20을 갖는 PBS

항체 희석용 완충액: PBS 중의 0.1% 소 혈청 알부민(BSA)

TMB 기질: 사용 직전에 TMB 기질과 퍼옥사이드 용액을 혼합하거나(9:1) K-블루 기질[공급처: 네오젠(Neogen)]을 사용한다

중지 용액: 1M 인산.

## 과정

### 1. 플레이트 제조:

PGT 스톡 (50mg/ml, 동결됨)을 PBS에서 250 $\mu$ g/ml가 되도록 희석시킨다. 코닝 변형된 평저 고친화성 ELISA 플레이트 (코닝 #25805-96)를 웰당 125 $\mu$ l 가한다. 125 $\mu$ l PBS를 블랭크 웰에 가한다. 밀봉 테이프로 덮고 37 $^{\circ}$ C에서 밤새 항온 배양한다. 250 $\mu$ l 세척 완충액으로 1회 세척하고, 37 $^{\circ}$ C 무수 항온 배양기 내에서 약 2시간 동안 건조시킨다. 사용할 때까지 4 $^{\circ}$ C에서 밀봉된 백 내에 피복된 플레이트를 저장한다.

## 2. 티로신 키나제 반응:

- 억제제 용액을 수중 20% DMSO에서 4x 농도로 제조한다.
- 반응용 완충액을 제조한다.
- 예를 들어, 상기 반응에서 웰당 총 50ng에 대해 KDR이 1ng/ $\mu$ l이 되도록 하기 위해, 목적하는 단위가 50 $\mu$ l 내가 되도록 효소 용액을 제조한다. 얼음 상에서 저장한다.
- 4x ATP 용액을 수중 100mM 스톡으로부터 20 $\mu$  M이 되도록 한다. 얼음 상에서 저장한다.
- 웰당 효소 용액 50 $\mu$ l (전형적으로, 키나제의 특이 활성화에 따라서 5 내지 50ng 효소/웰)을 가한다.
- 25 $\mu$ l 4x 억제제를 가한다.
- 억제제 검정을 위해 25 $\mu$ l 4x ATP를 가한다.
- 실온에서 10분 동안 항온 배양한다.
- 웰당 50 $\mu$ l 0.05N HCl을 가함으로써 반응을 중지시킨다.
- 플레이트를 세척한다.

\*\* 반응에 대한 최종 농도: 5 $\mu$  M ATP, 5% DMSO.

## 3. 항체 결합

- 1mg/ml 분취량의 PY20-HRP (Pierce) 항체 (포스포티로신 항체)를 2단계 희석 (100x, 이어서 200x)에 의해 PBS 중의 0.1% BSA에서 50ng/ml이 되도록 희석시킨다.
- 웰당 100 $\mu$ l Ab를 가한다. 실온에서 1시간 동안 항온 배양한다. 4 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 항온 배양한다.
- 플레이트를 세척한다 (4x).

## 4. 색 반응

- TMB 기질을 제조하고 웰당 100 $\mu$ l를 가한다.
- 650nm에서의 OD가 0.6에 도달할 때까지 이를 모니터한다.
- 1M 인산을 이용하여 중지시킨다. 플레이트 판독기 상에서 진탕시킨다.
- 450nm에서 즉시 OD를 판독한다.

최적의 항온 배양 시간과 효소 반응 조건은 효소 제제에 따라서 약간 다르며, 이는 각 로트에 대해 실험적으로 결정한다.

Lck의 경우, 이용된 반응 완충액은 유사한 검정 조건 하에서 100mM MOPSO, pH 6.5, 4mM  $MnCl_2$ , 20mM  $MgCl_2$ , 5mM DTT, 0.2% BSA, 200mM NaVO<sub>4</sub>이다.

화학식 1 내지 109의 화합물은 본원에 언급되지 않은 것을 포함한 동정된 것과, 화학식 1 내지 109의 화합물에 의해 억제되는 아직까지 동정되지 않은 단백질 티로신 키나제 모두와 관련된 질병을 치료하는데 있어서 치료학적 용도를 지닐 수 있다.

#### Cdc2 공급원

사람 재조합 효소 및 검정용 완충액은 시판중이거나[공급원: New England Biolabs, Beverly, MA, USA], 통상적인 방법을 사용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제할 수 있다.

#### Cdc2 검정

사용될 수 있는 프로토콜은 구입한 시약을 조금 변형시켜 제공된 것이다. 간략하게 언급하면, 본 반응을, 신선한 300μM ATP(31μCi/ml)와 30μg/ml 히스톤 유형 IIIss 최종 농도가 보충된 50mM 트리스 pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM  $MgCl_2$ 로 이루어진 완충액(시판용 완충액)에서 수행하였다. 효소 단위를 함유하는 80μl의 반응 용적을 억제제의 존재하에 또는 부재하에서 25℃에서 20분 동안 수행한다. 10% 아세트산 120μl를 가함으로써 반응을 종결시킨다. 상기 혼합물을 포스포셀룰로즈 종이 상에 스폿팅한 다음, 각각 75mM 인산으로 5분씩 3회 세척함으로써, 혼입되지 않은 표지로부터 상기 기질을 분리시킨다. 액체 신틸런트(scintillant)의 존재하에 베타 계수기를 사용하여 계수한다.

#### PKC 키나제 공급원

촉매적 아단위의 PKC는 시판중이다[공급원: 칼바이오켄(Calbiochem)].

#### PKC 키나제 검정

공개된 과정에 따라서 방사성 키나제 검정을 이용한다[참조: Yasuda, I., Kirshimoto, A., Tanaka, S., Tominaga, M., Sakurai, A., Nishizuka, Y. Biochemical and Biophysical Research Communication 3:166, 1220-1227(1990)]. 간략하게 언급하면, 모든 반응을 50mM 트리스-HCl pH 7.5, 10mM  $MgCl_2$ , 2mM DTT, 1mM EGTA, 100μM ATP, 8μM 펩티드, 5% DMSO 및 <sup>33</sup>P ATP(8Ci/mM)로 이루어진 키나제 완충액에서 수행한다. 화합물과 효소를 반응 용기에서 혼합하고, ATP와 기질 혼합물을 가함으로써 반응을 개시시킨다. 10μl 중지용 완충액(75mM 인산 중의 5mM ATP)을 가함으로써 반응을 종결시킨 후, 일정 부분의 혼합물을 포스포셀룰로즈 필터 상에 스폿팅한다. 이와 같이 스폿팅된 샘플을 실온에서 5 내지 15분 동안 75mM 인산으로 3회 세척한다. 방사성 표지의 혼입량을 액체 신틸레이션 계수함으로써 정량화한다.

#### Erk2 효소 공급원

재조합 쥐과 효소 및 검정용 완충액은 시판중이거나[공급원: New England Biolabs, Beverly, MA, USA], 또는 통상적인 방법을 사용하여 공지된 천연 또는 재조합 공급원으로부터 정제할 수 있다.

#### Erk2 효소 검정

간략하게 언급하면, 본 반응을, 공급자에 의해 권장된 조건 하에서, 신선한 100μM ATP(31μCi/ml)와 30μM 마이엘린 염기성 단백질이 보충된 50mM 트리스 pH 7.5, 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Brij, 5% DMSO 및 10mM  $MgCl_2$ 로 이루어진 완충액(시판용 완충액)에서 수행하였다. 반응 용적과 혼입된 방사능 검정 방법은 PKC 검정에 대해 기재된 바와 같다(상기 참조).

#### T 세포 활성화에 대한 시험관내 모델

분열촉진 인자 또는 항원에 의한 활성화시, T-세포는 이들의 후속 증식 상을 지지해주는 성장 인자인 IL-2를 분비하도록 유도된다. 따라서, T-세포 활성화에 대한 대용물로서 적절한 T-세포주 또는 1차 T-세포로부터의 IL-2의 생성 또는 이들의 세포 증식을 측정할 수 있다. 이들 검정 모두는 당해 문헌에 잘 기재되어 있고 이들의 파라미터는 널리 공지되어 있다[참조: Current Protocols in Immunology, Vol 2, 7.10.1 - 7.11.2].

간략하게 언급하면, T-세포는 동종이계 자극인자 세포와 함께 배양함으로써 활성화시킬 수 있는데, 이는 1단계 혼합된 림프구 반응으로 불리우는 과정이다. 반응인자와 자극인자 말초혈 단핵구 세포는 제조업자의 지시에 따라서 피콜-하이파크(Ficoll-Hypaque) 구배(Pharmacia)에 의해 정제한다. 자극인자 세포는 미토마이신 C(Sigma)로 처리하거나 감마 조사함으로써 유사분열적으로 불활성화시킨다. 반응인자와 자극인자 세포는 시험 화합물의 존재하 또는 부재하에서 2:1의 비율로 함께 배양한다. 전형적으로,  $10^5$ 개 반응인자를  $5 \times 10^4$ 개 자극인자와 혼합하고 U자 바닥의 미세액가 플레이트(Costar Scientific)에 도말한다( $200\mu\text{l}$  용적). 이 세포를 숫컷 공여자로부터의 풀링된 사람 AB 혈청 또는 열 불활성화 태아 송아지 혈청(Hyclone Laboratories)이 보충된 RPMI 1640,  $5 \times 10^{-5}$  M 2-머캅토에탄올 및 0.5% DMSO에서 배양한다. 이 배양물을 수거하기 1일 전에  $0.5\mu\text{Ci}$ 의  $^3\text{H}$  티미딘(Amersham)으로 펠싱한다(전형적으로 3일). 이 배양물을 수거하고[베타플레이트(Betaplate) 수거기, Wallac] 액체 신틸레이션(베타플레이트, Wallac)에 의해 동위원소 흡수량을 평가한다.

IL-2 생성량을 측정함으로써 T-세포 활성화를 평가하는데 동일한 배양 시스템을 사용할 수 있다. 배양을 개시한지 18 내지 24시간 후에, 상등액을 제거하고 제조업자의 지시에 따라서 IL-2 농도를 ELISA(R 및 D 시스템)로 측정한다.

#### T-세포 활성화의 생체내 모델

T-세포 활성화를 직접적으로 측정하거나 T-세포가 유효인자인 것으로 입증된 동물 모델에서 화합물의 생체내 효능을 시험할 수 있다. 모노클로날 항-CD3 항체(Ab)로 T-세포 수용체의 불변 부분을 연결시킴으로써 T-세포를 생체내에서 활성화시킬 수 있다. 이러한 모델에서는, 방혈시키기 2시간 전에 항-CD3 Ab  $10\mu\text{g}$ 을 BALB/c 마우스에게 복강내 투여한다. 시험 약물이 투여된 동물을, 항-CD3 Ab 투여하기 1시간 전에 상기 화합물 단일 용량으로 예비-처리한다. T-세포 활성화의 지시인자인 종양 괴사 인자- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 또는 프로염증성 사이토킨 인터페론- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )의 혈청 수준을 ELISA로 측정한다. 유사한 모델은 키폴 림프 헤모시아닌(KLH)와 같은 특이적 항원으로 생체내 T-세포 프라이밍한 다음, 동일한 항원으로 트레이닝 림프절 세포를 2차 시험관내 챌린지한다. 앞서와 같이, 사이토킨 생성 측정치를 사용하여 배양된 세포의 활성화 상태를 평가한다. 간략하게 언급하면, C57BL/6 마우스를 0일째에 완전 프로인트 애쉴반트(CFA)에 유화시킨  $100\mu\text{g}$  KLH로 피하 면역시킨다. 면역시키기 1일 전, 및 면역시킨지 1일, 2일 및 3일 후에, 동물을 상기 화합물로 예비-처리한다. 4일째에 트레이닝 림프절을 수거하고, 이들의 세포를 조직 배양 배지[열 불활성화 태아 송아지 혈청(Hyclone Laboratories)  $5 \times 10^{-5}$  M 2-머캅토에탄올 및 0.5% DMSO가 보충된 RPMI 1640]에서  $6 \times 10^6/\text{ml}$ 로 24시간 및 48시간 동안 배양한다. 이어서, 배양 상등액을 대상으로 하여, 자가분비 T-세포 성장 인자 인터루킨-2(IL-2) 및/또는 IFN- $\gamma$  수준을 ELISA에 의해 평가한다.

리드 화합물을 또한, 사람 질병의 동물 모델에서 시험할 수 있다. 이들은 실험상 자가면역 뇌척수염(EAE) 및 콜라겐-유도된 관절염(CIA)으로써 예시된다. 사람 다발성 경화증 국면을 모사하는 EAE 모델이 랫트와 마우스 모두에 대해 적용되었다[참조: FASEB J. 5:2560-2566, 1991; 쥐과 모델: Lab. Invest. 4(3):278, 1981; 설치류 모델: J. Immunol 146(4):1163-8, 1991]. 간략하게 언급하면, 마우스 또는 랫트를 마이엘린 염기성 단백질(MBP) 또는 이의 신경성 펩티드 유도체, 및 CFA의 에멀션으로 면역시킨다. 보르데텔라 페르투스(bordetella pertusis)와 같은 세균성 독소를 첨가함으로써 급성 질병을 유도시킬 수 있다. MBP/펩티드 면역시킨 동물로부터 T-세포를 양자 면역전달시킴으로써 제발성/차도성 질병을 유도시킨다.

유형 II 콜라겐으로 면역시킴으로써 CIA를 DBA/1 마우스에서 유도시킬 수 있다[참조: J. Immunol:142(7):2237-2243]. 마우스는 항원 챌린지한지 10일 정도에 관절염 징후를 나타낼 것이고, 이는 면역시킨지 90일 후 동안 기록할 수 있다. EAE 모델과 CIA 모델 모두에서는, 화합물을 예방적으로 투여하거나 질병 개시시에 투여할 수 있다. 효능있는 약물은 중증도 및/또는 발병률을 저하시켜야 한다.



염증 반응을 매개하는 것과 관련된 Ick와 같은 단백질 키나제 및/또는 하나 이상의 혈관형성 수용체 PTK를 억제하는 본 발명의 특정 화합물은 이들 모델에서 관절염의 중증도와 발병률을 저하시킬 수 있다.

화합물을 또한, 마우스 동종 이식 모델 피부 [참조: Ann. Rev. Immunol., 10:333-58, 1992; Transplantation:57(12):1701-1706, 1994] 또는 심장 [참조: Am. J. Anat.:113:273, 1963]에서 시험할 수 있다. 간략하게 언급하면, 전층 피부이식편을 C57BL/6 마우스로부터 BALB/c 마우스에게 이식시킨다. 이러한 이식편을 6일째부터 시작하여 매일 검사하여 거부에 대한 증거를 찾는다. 마우스 신생아 심장 이식 모델에서는, 신생아 심장을 C57BL/6 마우스로부터 다자란 CBA/J 마우스의 이개 내로 장소외적으로 이식한다. 이식한지 4일 내지 7일 후부터 심장이 박동하기 시작하는데, 거부 반응은 박동 중지를 알아보기 위해 해부 현미경을 사용하여 가시적으로 평가할 수 있다.

#### 세포성 수용체 PTK 검정

다음의 세포성 검정을 사용하여 KDR/VEGFR-2에 대한 본 발명의 상이한 화합물의 활성 수준과 효과를 평가하였다. 특이적 리간드 자극을 이용하는 유사한 수용체 PTK 검정을, 당해 분야에 널리 공지된 기술을 사용하여 기타 티로신 키나제에 대한 동일한 주와 함께 고안할 수 있다.

웨스턴 블롯에 의해 측정된 바와 같은 사람 제대정맥 내피 세포(HUVEC)에서의 VEGF-유도된 KDR 인산화:

1. HUVEC 세포(풀링된 공여자로부터 유래됨)를 다음 공급원[Clonetics, San Diego, CA]으로부터 구입하고, 제조업자의 지시에 따라서 배양한다. 이 검정에서는 단지 초기 계대접종(3-8)만을 사용하였다. 세포를 완전 EBM 배지(Clonetics)를 사용하여 100mm 디쉬(조직 배양물에 대한 팔콘; Becton Dickinson; Plymouth, England)에서 배양한다.
2. 화합물의 억제 활성을 평가하기 위하여, 세포를 트립신 처리하고, 6-웰 클러스터 플레이트(Costar; Cambridge, MA)의 각 웰에 0.5 내지  $1.0 \times 10^5$  세포/웰로 접종한다.
3. 접종한지 3 내지 4일 후, 플레이트는 전형적으로 90 내지 100% 밀집되었다. 배지를 상기 웰로부터 꺼내고, 세포를 5 내지 10ml의 PBS로 세정한 다음, 보충물이 전혀 없는(즉, 혈청 고갈됨) 5ml의 EBM 기재 배지와 함께 18 내지 24 시간 동안 항온 배양한다.
4. 일련의 억제제 희석물을 1ml의 EBM 배지(25 $\mu$  M, 5 $\mu$  M 또는 1 $\mu$  M 최종 농도) 중에서 세포에 가하고 37°C에서 1시간 동안 항온 배양한다. 이어서, 사람 재조합 VEGF<sub>165</sub> (R&D Systems)를 50ng/ml의 최종 농도로 2ml의 EBM 배지 중의 모든 웰에 가하고, 37°C에서 10분 동안 항온 배양한다. 처리되지 않거나 VEGF로만 처리된 대조군 세포를 사용하여, 배경 인산화 반응과 VEGF에 의한 인산화 유도를 평가한다.

이어서, 모든 웰을 1mM 나트륨 오르토티바나테이트(Sigma)를 함유하는 찬 PBS 5 내지 10ml로 세정하고, 세포를 용해시킨 다음, 프로테아제 억제제(PMSF 1mM, 아프로티닌 1 $\mu$ g/ml, 펩스타틴 1 $\mu$ g/ml, 루펩틴 1 $\mu$ g/ml, Na 바나테이트 1mM, Na 플루오라이드 1mM) 및 1 $\mu$ g/ml의 Dnase를 함유하는 200 $\mu$ l의 RIPA 완충액(50mM 트리스-HCl, pH 7, 150mM NaCl, 1% NP-40, 0.25% 나트륨 데옥시콜레이트, 1mM EDTA)에 스크랩한다[모든 화학물질은 Sigma Chemical Company(St. Louis, MO)로부터 구입한 것이다]. 상기 용해물을 30분 동안 14,000rpm으로 방사하여 핵을 제거한다.

이어서, 최소 1시간 동안 또는 최대 밤새 찬(-20℃) 에탄올(2용적)을 가함으로써, 등량의 단백질을 침전시킨다. 펠릿을 5%-머캅토에탄올(BioRad; Hercules, CA)를 함유하는 래미 샘플 완충액에서 재구성하고, 5분 동안 비등시킨다. 이 단백질을 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(6%, 1.5mm Novex, San Diego, CA)하여 분해시키고, 노백스 시스템을 사용하여 니트로셀룰로즈 막 상으로 옮긴다. 소 혈청 알부민(3%)으로 차단시킨 후, 상기 단백질을 항-KDR 폴리클로날 항체(C20, 산타 크루즈 바이오테크놀로지; Santa Cruz, CA) 또는 항-포스포티로신 모노클로날 항체(4G10, 업스테이트 바이오테크놀로지, Lake Placid, NY)와 함께 4℃에서 밤새 프로빙하였다. 세척하고 고우트 항-래빗트 또는 고우트-항-마우스 IgG의 HRP-접합된 F(ab)<sub>2</sub>와 함께 1시간 동안 항은 배양한 후, 방사 화학발광(ECL) 시스템(Amersham Life Sciences, Arlington Height, IL)을 사용하여 밴드를 가시화하였다.

#### 생체내 자궁 부종 모델

본 검정은 에스트로겐 자극 후 처음 몇 시간 내에 발생하는 마우스에서의 급성 자궁 체중 증가를 억제시키는 화합물의 능력을 측정한다. 초기 자궁 체중 증가 개시는 자궁 혈관계의 투과성 증진에 의해 야기된 부종 때문인 것으로 공지되어 있다. 문헌[참조: Cullinan - Bove and Koss, Endocrinology(1993), 133:829 - 837]에는 자궁에서의 VEGF mRNA의 발현 증가와 에스트로겐-자극된 자궁 부종과의 밀접한 시간적 상관관계가 입증되어 있다. 이들 결과는 에스트로겐 자극 후 급속한 자궁 체중 증가를 현저하게 저하시키는, VEGF에 대한 중화 모노클로날 항체를 사용함으로써 확인되었다(WO 97/42187). 따라서, 상기 시스템은 VEGF 시그널링 및 연관된 투과성 항진과 부종을 생체내 억제시키기 위한 모델로서 제공될 수 있다.

재료: 모든 호르몬은 다음 공급원[Sigma(St. Louis, MO) 또는 Cal Biochem(La Jolla, CA)]으로부터 동결건조된 분말로서 구입하고, 제조업자의 지시에 따라서 제조한다.

비히클 성분(DMSO, Cremaphor EL)은 공급원[Sigma(St. Louis, MO)]으로부터 구입한다.

마우스(Balb/c, 8 내지 12주생)는 공급원[Taconic(Germantown, NY)]으로부터 구입하고, 동물 보호 협회와 사용 위원회 지침에 따라서 병원체가 없는 동물 사육실에서 사육한다.

#### 방법:

1일: Balb/c 마우스에게 임신중인 암말의 혈청 고나도트로핀(PMSG) 12.5단위를 복강내 주사한다.

3일: 마우스에게 사람 융모막 고나도트로핀(hCG) 15단위를 복강내 투여한다.

4일: 마우스를 무작위로 5 내지 10마리 그룹으로 나눈다. 용해도와 비히클에 따라서 시험 화합물을 1 내지 100mg/kg의 용량으로 복강내, 정맥내 또는 경구 경로로 투여한다. 비히클 대조군 그룹에게는 비히클 만을 투여하고, 두 그룹은 처리하지 않은 채로 둔다.

30분 후, 실험 그룹, 비히클 그룹 및 처리되지 않은 1개 그룹에게 17-에스트라디올(500μg/kg)을 복강내 주사한다. 2 내지 3시간 후, 동물에게 CO<sub>2</sub>를 흡입시켜 희생시킨다. 중선 절개 후, 경부 바로 아래와 자궁과 난관의 연결부를 절단함으로써 자궁을 분리시켜 꺼낸다. 칭량하기 전에(습윤 중량) 자궁의 원형이 붕괴되지 않도록 주의하면서 지방과 연결 조직을 꺼낸다. 물로 채워진 1리터용 유리병으로 필터지의 두 시트 사이를 압착시킴으로써 자궁을 블롯팅하여 유체를 제거한다. 블롯팅한 후 자궁을 칭량한다(블롯팅된 중량). 습윤 중량과 블롯팅된 중량 간의 차이가 자궁의 유체 함량으로서 취해진다. 처리된 그룹의 평균 유체 함량을 처리되지 않은 그룹 또는 비히클 처리된 그룹과 비교한다. 유의차는 스튜던트 t 시험으로 결정한다. 비-자극된 대조군 그룹을 사용하여 에스트라디올 반응을 모니터링하였다.

혈관형성 수용체 티로신 키나제의 억제제인 본 발명의 특정 화합물은 또한, 혈관신생의 매트릭셀(Matrigel) 이식 모델에서 활성을 나타낼 수 있다. 이러한 매트릭셀 혈관신생 모델은, 종양 세포를 생성시키는 프로혈관형성 인자의 존재에

의해 유도되는 피하 이식된 세포의 매트릭스의 깨끗한 "마블" 내에 새로운 혈관이 형성되는 것과 관련이 있다[참조: P. assaniti, A., et al., Lab. Investig. (1992), 67(4), 519-528; Anat. Rec. (1997), 249(1), 63-73; Int. J. Cancer (1995), 63(5), 694-701; Vasc. Biol. (1995), 15(11), 1857-6]. 이러한 모델은 바람직하게는 3 내지 4일 동안 수행하고, 종점은 이식체를 꺼낸 후, 억제제로 처리되지 않은 동물로부터의 대조군에 대한 혈관신생, 현미경을 이용한 미소혈관 밀도 결정, 및 헤모글로빈 정량화(Drabin 방법)를 현미경 가시적/영상 기록하는 것을 포함한다. 또한, 한편, 이러한 모델은 자극으로서 bFGF 또는 HGF를 이용할 수도 있다.

실시예 1:

7-사이클로펜틸-5-(4-페녹시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

a) 2-사이클로펜틸아세트니트릴

디에틸 에테르(100ml) 중의 수소화나트륨(2.17g, 오일중 60%, 54.2mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 이 혼합물의 온도를 0℃ 아래로 유지시키면서 이를 디에틸(시아노메틸) 포스포네이트(9.6g, 54.2mmol)로 처리한다. 디에틸 에테르(25ml) 중의 사이클로펜타논(4.13g, 49.3mmol)을 5℃ 아래에서 상기 혼합물에 가한 다음, 반응물을 주위 온도로 가온시키고 16시간 더 교반시킨다. 물(240ml)을 상기 혼합물에 가한 다음, 층을 분리시킨다. 수성 층을 디에틸 에테르(50ml)로 추출한다. 합한 유기 용액을 물(50ml)로 추출한 다음, 염수로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 최종적으로 건조시키며, 여과시킨 다음, 여액을 감압하에 농축시킨다. 이로써 생성된 잔사를 에탄올(40ml)에 용해시킨 다음, 10% 탄소상 팔라듐(250mg)을 가하고, 혼합물을 대기압 및 실온에서 16시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 셀라이트 패드를 통하여 여과시켜 제거하고, 여액을 감압하에 농축시켜 오일을 수득한다. 표제 화합물을 분별 증류시켜 정제하여, 연황색 오일로서 4.08g(75.6%) 수득한다(20토르에서의 비점 63℃): <sup>1</sup>H NMR(클로로포름-d, 400MHz) δ 2.35(d, 2H), 2.18(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.59-1.69(m, 4H), 1.29(m, 2H).

b) 1-사이클로펜틸-2-옥소에틸시아나이드

테트라하이드로푸란(10ml) 중의 2-사이클로펜틸아세트니트릴(0.50g, 4.59mmol)의 혼합물을 -60℃로 냉각시킨 다음, 반응 온도를 -55℃ 아래로 유지시키면서 상기 혼합물을 펜탄 중의 1.7M 3급-부틸리튬(3.25ml, 5.50mmol)으로 처리한다. 이 용액을 10분 동안 교반시킨 다음, 에틸 포르메이트(0.41g, 5.50mmol)를 적가한다. 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 16시간 더 교반시킨다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 이로써 생성된 잔사를 실리카 겔 칼럼에 적용하고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트(95:5)로 용출시킨다. R<sub>f</sub>가 0.1 내지 0.3인 물질을 함유하는 분획(TLC, 디클로로메탄/에틸 아세테이트(95:5), 과망간화칼륨 염색)을 합하고 농축시켜 오일을 수득하며, 이를 추가의 정제없이 사용한 다.<sup>1</sup>H NMR(클로로포름-d, 400MHz) δ 9.57(s, 1H), 3.54(d, 1H), 2.45(m, 1H), 1.4-1.9(m, 8H).

c) (4-페녹시아닐리노)메틸 시아나이드

테트라하이드로푸란(50ml) 중의 4-페녹시아닐린(7.0g, 37.8mmol), 브로모아세트니트릴(4.5g, 37.8mmol) 및 트리 에틸아민(4.2g, 41.6mmol)의 혼합물을 85℃에서 5.25시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 또다른 분획의 브로모아세 토니트릴(6.5g, 5.46mmol)을 가한다. 이 혼합물을 85℃에서 18시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 감압하에 농축시 킨다. 잔사를 디클로로메탄(50ml)과 물(50ml)로 분별시킨다. 수성 층을 디클로로메탄(30ml)으로 추출하고, 합한 유 기 용액을 5N 수성 수산화나트륨(30ml)으로 추출하며, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시킨 다음, 여액을 감압 하에 농축시킨다. 이어서, 잔사를 용출제로서 디클로로메탄/에틸 아세테이트(98:2)를 사용하여 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피하여 정제하여 표제 화합물 3.8g(45%)을 암갈색 고체로서 수득한다.<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 7.32(t, 2H), 7.03(t, 1H), 6.87-6.94(m, 4H), 6.76(d, 2H), 6.26(bs, 2H), 4.25(s, 2H); RP-HPLC(하이퍼 실 HS-C18, 5μm, 100A, 4.6 x 250mm; 25분에 걸쳐, 1ml/min의 25%-100% 아세트니트릴-0.05M 암모늄 아세테 이트) t<sub>r</sub>18.4min; MS: MH<sup>+</sup> 225.1.

d) 3-아미노-4-사이클로펜틸-1-(4-페녹시페닐)-1H-2-피롤카보니트릴

1,2-디메톡시에탄(10ml) 중의 (4-페녹시아닐리노)메틸 시아나이드(0.68g, 3.30mmol) 및 1-사이클로펜틸-2-옥소에틸시아나이드(0.54g, 3.94mmol)의 혼합물을 아세트산 2방울로 처리한 다음, 85℃에서 45분 동안 가열한다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 1,5-디아자비사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)(1.13g, 9.09mmol)을 가한다. 이어서, 이 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 85℃에서 6시간 동안 가열한다. 신선한 DBN(0.25ml)을 가하고, 이 혼합물을 85℃에서 18시간 더 가열한다. 용매를 감압하에 제거한 다음, 잔사를 실리카 겔 칼럼에 적용하고 헵탄/에틸 아세테이트(7:3)로 용출시켜 표제 화합물 185mg(17.8%)을 유리로서 제공한다:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{ MHz}) \delta$  7.42(m, 4H), 7.17(t, 1H), 7.04-7.11(m, 4H), 6.99(s, 1H), 5.10(bs, 2H), 2.82(m, 1H), 1.97(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.58(m, 2H); RP-HPLC(하이퍼실 HS-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 100A, 4.6 x 250mm; 25분에 걸쳐, 1ml/min의 25%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  26.2min; MS: MH<sup>+</sup> 343.9.

e) 7-사이클로펜틸-5-(4-페녹시페닐)-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-아민

무수 에탄올(10ml) 중의 3-아미노-4-사이클로펜틸-1-(4-페녹시페닐)-1H-2-피롤카보니트릴(185mg, 0.539mmol)의 혼합물을 포름아미딘 아세테이트(450mg, 4.33mmol)로 처리한 다음, 85℃에서 2시간 동안 가열한다. 용매를 감압하에 증발시킨 다음, 잔사를 조제적 역상 HPLC함으로서 정제하여, 동결건조 후 표제 화합물 145mg(73%)을 백색 고체로서 수득한다:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{ MHz}) \delta$  8.19(s, 1H), 7.44(m, 5H), 7.19(t, 1H), 7.13(m, 4H), 5.79(bs, 2H), 3.23(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.77(m, 4H), 1.64(m, 2H); RP-HPLC(하이퍼실 HS-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 100A, 4.6 x 250mm; 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  23.3min; MS: MH<sup>+</sup> 371.5.

실시예 2

1-사이클로펜틸-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민

a) 에틸 3-시아노-1-사이클로펜틸-1H-2-피롤카복실레이트

휘스겐(Huisgen)<sup>1</sup>에 의해 기재된 방법에 의해, 사이클로펜틸 아민과 디에틸 (2E, 4E, 6E)-3,6-디시아노-2,7-디하이드록시-2,4,6-옥타트리엔디오에이트로부터 표제 화합물을 13% 수율로 제조한다:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{ MHz}) \delta$  7.47(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.37(m, 1H), 4.31(q, 2H), 2.11(m, 2H), 1.77(m, 4H), 1.66(m, 2H), 1.32(t, 3H); RP-HPLC(하이퍼실 HS-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 100A, 4.6 x 250mm; 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  22.2min.

b) 3-시아노-1-사이클로펜틸-1H-2-피롤로카복실산

에탄올(25ml)과 물(5ml) 중의 에틸 3-시아노-1-사이클로펜틸-1H-2-피롤로카복실레이트(1.15g, 5.16mmol)의 혼합물을 수산화칼륨(0.58g, 10.32mmol)으로 처리한다. 이 혼합물을 75℃에서 30분 동안 가열한 다음 냉각시키고, 용매를 감압하에 증발시킨다. 물(20ml)을 가하고 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, 진한 염산(1.3g, 36중량%, 11.35mmol)으로 산성화시킨다. 형성된 슬러리를 10분 동안 교반시킨 다음, 고체를 여과시켜 수집하여 표제 화합물(0.75g, 75%)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득한다:  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{ MHz}) \delta$  13.49(bs, 1H), 7.41(d, 1H), 6.67(d, 1H), 5.47(m, 1H), 22.09(m, 2H), 1.77(m, 4H), 11.64(m, 2H); RP-HPLC(하이퍼실 HS-C18, 5 $\mu\text{m}$ , 100A, 4.6 x 250mm; 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  12.52min.

c) 1-사이클로펜틸-2-포밀-1H-3-피롤카보니트릴

디클로로메탄(5ml) 중의 3-시아노-1-사이클로펜틸-1H-2-피롤카복실산(0.75g, 3.68mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 옥살릴 클로라이드(0.52g, 4.04mmol)로 처리한다. N,N-디메틸포름아미드(1방울)를 가한 다음, 이 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 1.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 감압하에 제거한 다음, 잔사를 디글림(10ml)에 용해시킨다. 생성된 용액을 -60℃로 냉각시킨 다음, 이 용액의 온도를 -60℃ 아래로 유지시키면서 리튬 트리-3급-부톡시알루미늄하이드라이드(8ml, 디글림 중의 0.5M 용액, 4.0mmol)를 대략 1.5시간에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 -10℃로 가온시킨 다음, 이를 -60℃로 냉각시키고, 디글림 중의 0.5M 리튬 트리-3급-부톡시알루미늄하이드라이드의 부가 분획을 가한다(1.5ml, 0.75mmol). 이 혼합물을 주위 온도로 가온시킨 다음 진한 염산(1ml)으로 처리하고, 조제적 역상 HPLC함으로써 정제하여 표제 화합물(200mg, 30%)을 제공한다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  9.82(s, 1H), 7.60(d, 1H), 6.84(d, 1H), 5.32(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.81(m, 4H), 1.66(m, 2H); 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  19.46min; GC/MS: MH<sup>+</sup> 189.2.

d) 1-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민

에탄올(30ml) 중의 1-사이클로펜틸-2-포밀-1H-3-피롤카보니트릴(0.525g, 2.79mmol) 및 하이드라진 디하이드로클로라이드(0.35g, 3.35mmol)의 혼합물을 환류하에 2.5시간 동안 가열한 다음, 주위 온도로 냉각시키고, 조제적 역상 HPLC함으로써 정제하여 표제 화합물을, 암모늄 아세테이트로 오염된 함수 유리로서 수득한다(594mg) ( $^1\text{H}$  NMR에 의해 결정된 바와 같이 60중량%, 수득량=337mg):  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.83(s, 1H), 7.55(d, 1H), 6.71(d, 1H), 6.10(bs, 2H), 4.94(m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.89(m, 4H), 1.70(m, 2H); 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  19.46min; LC/MS: MH<sup>+</sup> 203.0.

e) 3-브로모-1-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민

디클로로메탄(100ml) 중의 1-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민(0.595mg, 순도 대략 60%, 1.76mmol)의 혼합물을 1.25시간에 걸쳐 브롬(0.5g, 2.95mmol)을 함유하는 디클로로메탄 용액(5ml)으로 처리한다. 이 혼합물을 1시간 더 교반시킨 다음, 브롬(0.3g)을 함유하는 디클로로메탄의 부가 분획(3ml)을 가한다. 이 혼합물을 2.5시간 동안 교반시킨 다음, 5ml 5N 수성 수산화나트륨과 25ml 물로 처리한다. 층을 분리시키고, 유기 층을 감압하에 농축시켜 잔사를 수득하고, 이를 역상 조제적 HPLC함으로써 정제하여 3-브로모-1-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민(168mg, 35%)을 수득한다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.94(s, 1H), 7.79(s, 1H), 6.11(bs, 2H), 4.94(m, 1H), 2.12(m, 2H), 1.83(m, 4H), 1.67(m, 2H); 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  11.25min; LC/MS: MH<sup>+</sup> 282.8.

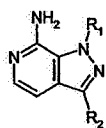
f) 1-사이클로펜틸-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민

에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3ml)과 물(1.5ml) 중의 3-브로모-1-사이클로펜틸-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-4-아민(0.057g, 0.178mmol), 4-페녹시페닐 붕소산(0.057g, 0.266mmol), 탄산나트륨(0.062g, 0.588mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)파라듐(O)(12mg, 0.011mmol)의 혼합물을 질소 대기하에 85℃에서 2.5시간 동안 가열한다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 용매를 감압하에 증발시킨다. 잔사를 조제적 역상 HPLC함으로써 정제하여 4-페녹시페닐 붕소산으로 오염된 표제 화합물을 수득한다. 잔사를 디클로로메탄과 5N 수성 수산화나트륨으로 분별시킨다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과시킨 다음, 여액을 증발시켜 표제 화합물(14mg, 21%)을 수득한다:  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.98(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.40(t, 2H), 7.17(t, 1H), 7.09(m, 4H), 5.76(bs, 2H), 5.01(m, 1H), 2.19(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.71(m, 2H); 25분에 걸쳐, 1ml/min의 5%-100% 아세토니트릴-0.05M 암모늄 아세테이트)  $t_r$  20.60min; LC/MS: MH<sup>+</sup> 371.2.

(1) Huisgen, R.; Laschtuvka, E. Eine Neue Synthesen von Derivaten des Pyrroles. Chem. Ber. 1960, 93, 65.

본 발명의 기타 바람직한 화합물은 화학식 I의 화합물이 다음과 같은 화합물이다:

# 화학식 1



상기식에서,

R<sub>1</sub>은 트랜스-2-페닐-사이클로프로판카복사미드, 페닐-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 페닐-1-메틸-2-인돌카복사미드, 페닐-2,2-디메틸-3-페닐프로판아미드 또는 페녹시페닐이고,

R<sub>2</sub>는 사이클로펜틸, 시스-사이클로헥실 피페라진, 트랜스-사이클로헥실 피페라진 또는 피페라지닐-피페라지닐이다.

보다 구체적으로 언급하면, 상기 화합물은 다음과 같다:

N1-[4-(7-아미노-3-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)페닐]-트랜스-2-페닐사이클로프로판-1-카복사미드;

시스-N1-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-트랜스-2-페닐사이클로프로판-1-카복사미드;

트랜스-N1-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-트랜스-2-페닐사이클로프로판-1-카복사미드;

N1-(4-{7-아미노-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-2-페닐-1-사이클로프로판카복사미드;

N1-[4-(7-아미노-3-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)페닐]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

시스-N1-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

트랜스-N1-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

N1-(4-{7-아미노-[3-(1-메틸피페리딘-4-일)피페리딘-4-일]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

N2-[4-(7-아미노-3-사이클로펜틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)페닐]-1-메틸-1H-2-인돌카복사미드;

시스-N2-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복사미드;

트랜스-N2-(4-{7-아미노-3-[4-(4-메틸피페라지노)사이클로헥실]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일}페닐)-1-메틸-1H-2-인돌카복사미드;

N2 - (4 - {7 - 아미노 - 3 - [(1 - 메틸피페리딘 - 4 - 일)피페리딘 - 4 - 일] - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 1 - 일}페닐) - 1 - 메틸 - 1H - 2 - 인돌카복스아미드;

N1 - [4 - (7 - 아미노 - 3 - 사이클로펜틸 - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 1 - 일}페닐) - 2,2 - 디메틸 - 3 - 페닐프로판아미드;

시스 - N1 - (4 - {7 - 아미노 - 3 - [4 - (4 - 메틸피페라지노)사이클로헥실] - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 1 - 일}페닐) - 2,2 - 디메틸 - 3 - 페닐프로판아미드;

트랜스 - N1 - (4 - {7 - 아미노 - 3 - [4 - (4 - 메틸피페라지노)사이클로헥실] - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 1 - 일}페닐) - 2,2 - 디메틸 - 3 - 페닐프로판아미드;

N1 - (4 - {7 - 아미노 - 3 - [(1 - 메틸피페리딘 - 4 - 일)피페리딘 - 4 - 일] - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 1 - 일}페닐) - 2,2 - 디메틸 - 3 - 페닐프로판아미드;

3 - 사이클로펜틸 - 1 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 7 - 아민;

시스 - 3 - [4 - (4 - 메틸피페라지노)사이클로헥실] - 1 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 7 - 아민;

트랜스 - 3 - [4 - (4 - 메틸피페라지노)사이클로헥실] - 1 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 7 - 아민; 및

3 - [(1 - 메틸피페리딘 - 4 - 일)피페리딘 - 4 - 일] - 1 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[3,4 - c]피리딘 - 7 - 아민.

기타 바람직한 화합물에는 다음이 포함된다:

7 - 사이클로펜틸 - 5 - (4 - 페녹시페닐) - 5H - 피라졸로[3,2 - d]피리미딘 - 4 - 아민;

1 - 사이클로펜틸 - 3 - (4 - 페녹시페닐) - 1H - 피라졸로[2,3 - d]피리다진 - 4 - 아민;

4 - 아미노 - 9 - 사이클로펜틸 - 6 - (4 - 페녹시페닐) - 6,7,8,9 - 테트라하이드로 - 5H - 피리미도[4,5 - b][1,4]디아제핀 - 8 - 온; 및

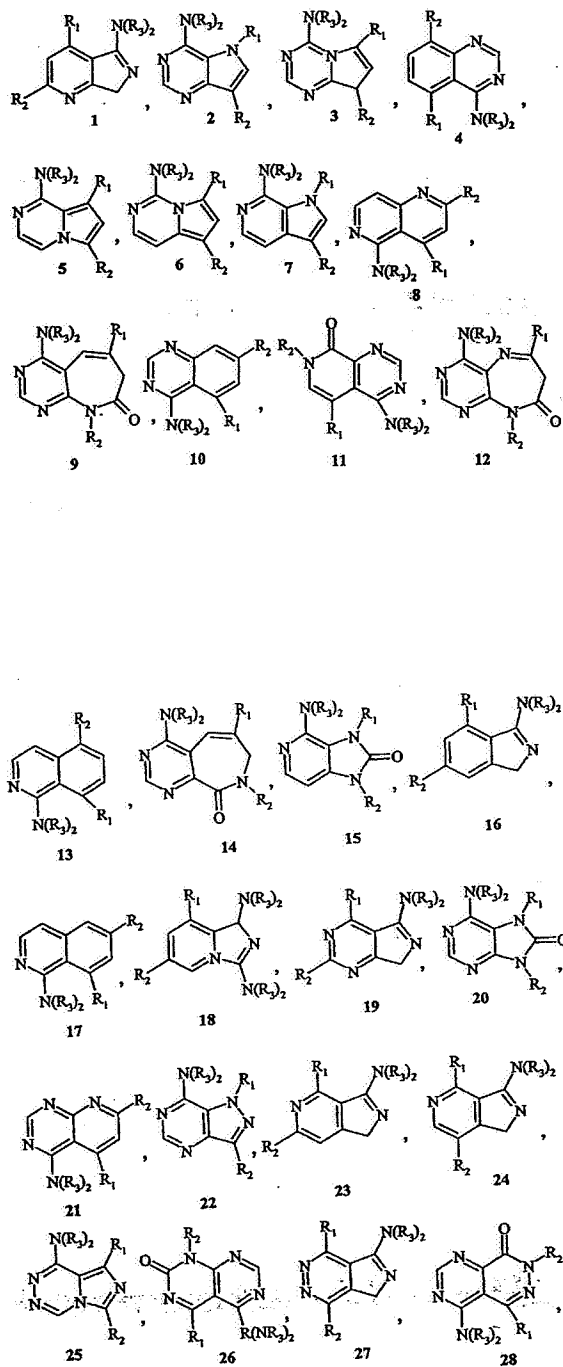
4 - 아미노 - 9 - 사이클로펜틸 - 6 - (4 - 페녹시페닐) - 8,9 - 디하이드로 - 5H - 피리미도[4,5 - b][1,4]디아제핀 - 8 - 온.

전술된 화합물은 적당한 출발 물질을 사용하여, 실질적으로 실시예 1 또는 2에 따라서 합성할 수 있다.

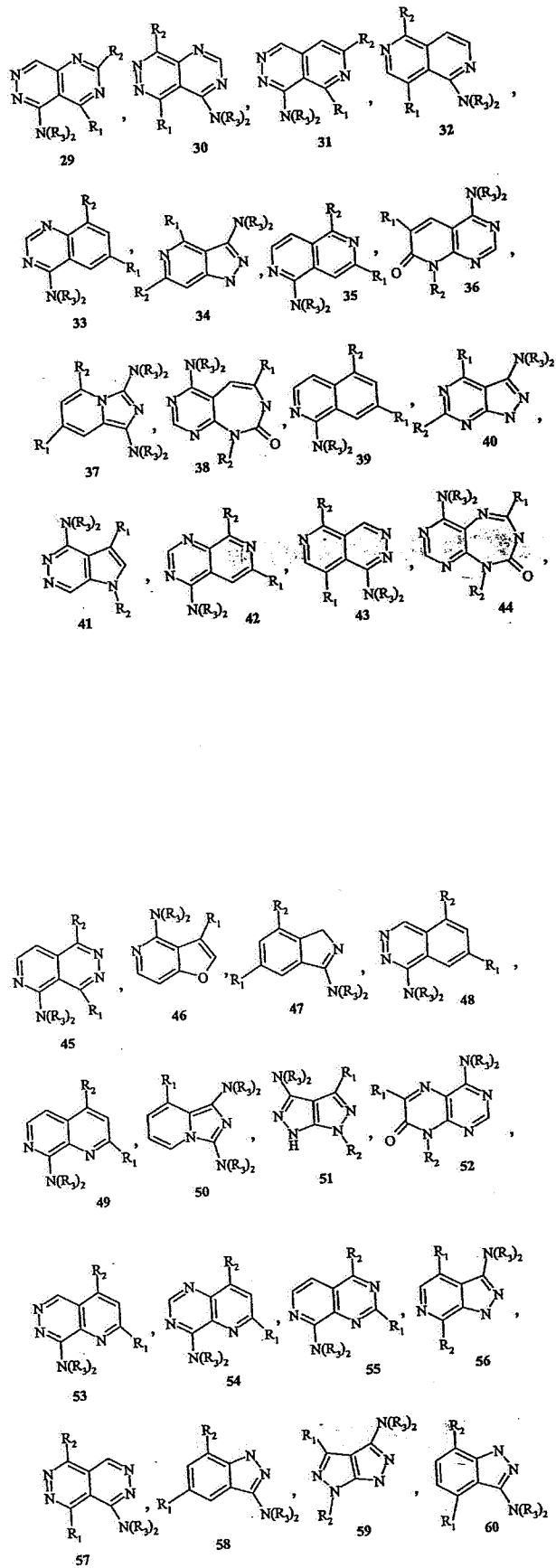
#### (57) 청구의 범위

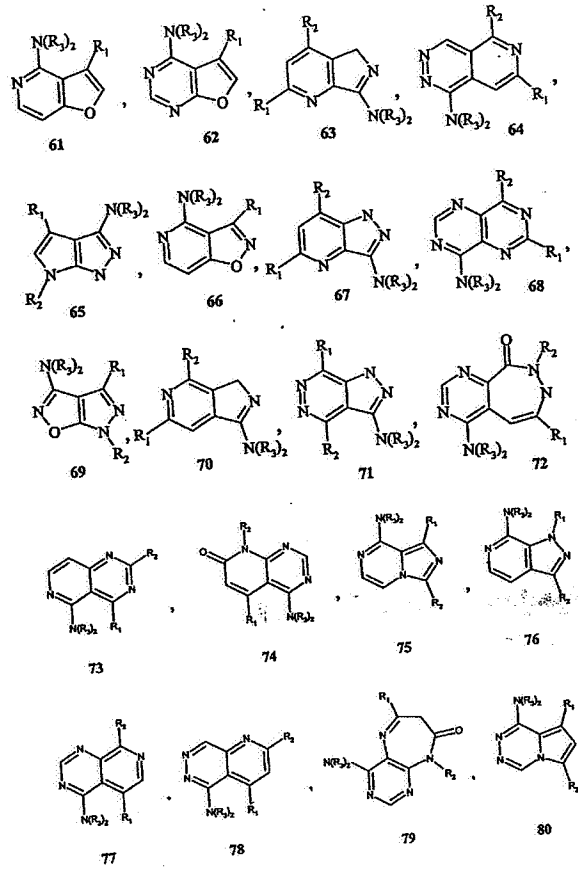
##### 청구항 1.

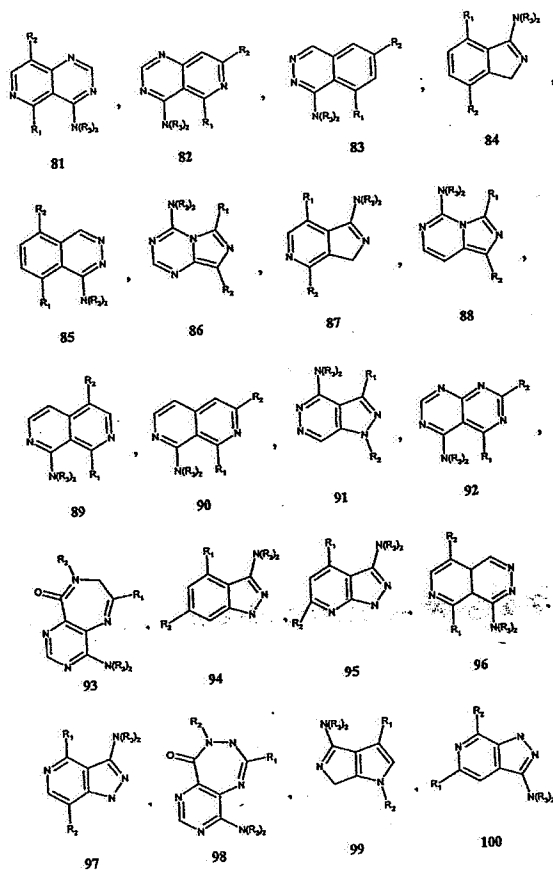
화학식 1 내지 117로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 및 이의 라세미 - 부분입체이성체 혼합물, 광학 이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물.

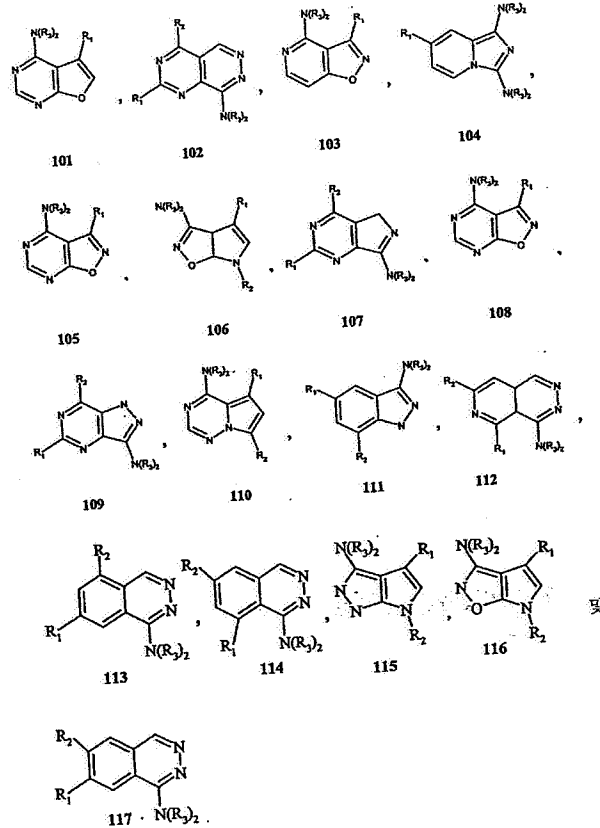




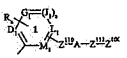
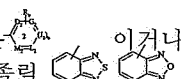








상기식에서,

R<sub>1</sub>은 화학식 의 그룹[여기서, Z<sup>100</sup>은 이거나, 사이클로알킬, 나프틸, 테트라하이드로나 프틸, 벤조티에닐, 푸라닐, 티에닐, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 인돌릴, 이속사졸릴, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리다닐, 피라졸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤조이소티아졸릴, 피리도-옥사졸릴, 피리도-티아졸릴, 피리미도-옥사졸릴, 피리미도-티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 R<sub>2</sub>에 의해 임의로 치환된 그룹이고;

Z<sup>110</sup>은 공유 결합이거나, 또는 알킬, CN, OH, 할로젠, NO<sub>2</sub>, COOH, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 및 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)이며;

Z<sup>111</sup>은 공유 결합, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), 또는 임의로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-사이클로알킬-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(여기서, 임의로 치환된 그룹은 알킬, CN, OH, 할로젠, NO<sub>2</sub>, COOH, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 및 치환되거나 치환되지 않은 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된다)이고;

$R_a$  및  $R_b$ 는 각각, 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)H$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)O$ - 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 카복사미도, 테트라졸릴, 트리플루오로메틸카보닐아미노, 트리플루오로메틸설포아미도, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미도 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오,  $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ ,  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ ,  $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$ ,  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$ ,  $R_c$  및  $CH_2OR_c$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 나타내며;

$R_c$ 는 각각 독립적으로, 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴,  $-CH_2-NR_dR_e$ ,  $-W-(CH_2)_t-NR_dR_e$ ,  $-W-(CH_2)_t-O$ -알킬,  $-W-(CH_2)_t-S$ -알킬 또는  $-W-(CH_2)_t-OH$ 이고;

$Z^{105}$ 는 각각 독립적으로, 공유결합 또는  $(C_1-C_6)$ 이며;

$Z^{200}$ 은 각각 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6)$ , 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 치환되거나 치환되지 않은  $(C_1-C_6)$ -페닐이고;

$R_d$  및  $R_e$ 는 각각 독립적으로, H, 알킬, 알카노일 또는  $SO_2$ -알킬이거나;  $R_d$ ,  $R_e$  및 이들이 결합되어 있는 질소원자는 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;  $t$ 는 각각 독립적으로, 2 내지 6의 정수이며;  $W$ 는 각각 독립적으로, 직접 결합, 또는 O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$  또는  $NR_f$  (여기서,  $R_f$ 는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다)이다]이거나;

$R_1$ 은 환 2와 융합된 치환되거나 치환되지 않은 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환이며;

$R_3$ 은 수소, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 알콕시이고;

A는  $-O-$ ;  $-S-$ ;  $-S(O)_p-$ ;  $-N(R)-$ ;  $-N(C(O)OR)-$ ;  $-N(C(O)R)-$ ;  $-N(SO_2R)-$ ;  $-CH_2O-$ ;  $-CH_2S-$ ;  $-CH_2N(R)-$ ;  $-CH(NR)-$ ;  $-CH_2N(C(O)R)-$ ;  $-CH_2N(C(O)OR)-$ ;  $-CH_2N(SO_2R)-$ ;  $-CH(NHR)-$ ;  $-CH(NHC(O)R)-$ ;  $-CH(NHSO_2R)-$ ;  $-CH(NHC(O)OR)-$ ;  $-CH(OC(O)R)-$ ;  $-CH(OC(O)NHR)-$ ;  $-CH=CH-$ ;  $-C(=NOR)-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-CH(OR)-$ ;  $-C(O)N(R)-$ ;  $-N(R)C(O)-$ ;  $-N(R)S(O)_p-$ ;  $-OC(O)N(R)-$ ;  $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-N(R)-$ ;  $-N(R)C(O)O-$ ;  $-N(R)-(CH_2)_{n+1}-C(O)-$ ;  $-S(O)_pN(R)-$ ;  $-O-(CR_2)_{n+1}-C(O)-$ ;  $-O-(CR_2)_{n+1}-O-$ ;  $-N(C(O)R)S(O)_p-$ ;  $-N(R)S(O)_pN(R)-$ ;  $-N(R)-C(O)-(CH_2)_n-O-$ ;  $-C(O)N(R)C(O)-$ ;  $-S(O)_pN(R)C(O)-$ ;  $OS(O)_pN(R)-$ ;  $-N(R)S(O)_pO-$ ;  $-N(R)S(O)_pC(O)-$ ;  $-SO_pN(C(O)R)-$ ;  $-N(R)SO_pN(R)-$ ;  $-C(O)O-$ ;  $-N(R)P(OR_g)O-$ ;  $-N(R)P(OR_g)-$ ;  $-N(R)P(O)(OR_g)O-$ ;  $-N(R)P(O)(OR_g)-$ ;  $-N(C(O)R)P(OR_g)O-$ ;  $-N(C(O)R)P(OR_g)-$ ;  $-N(C(O)R)P(O)(OR_g)O-$  또는  $-N(C(O)R)P(OR_g)-$  [여기서, R은 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고;  $R_g$ 는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이며;  $p$ 는 1 또는 2이거나; 또는 인 함유 그룹에서, 질소 원자, 인 원자, R 및  $R_g$ 는 함께, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성한다]이거나;

A는  $NRSO_2$  이고, R,  $R_a$  및 질소 원자는 함께, 환 1에 융합된 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하며;

$R_2$ 는  $-Z^{101}-Z^{102}$  이고;

$Z^{101}$ 은 공유 결합,  $-(C_1-C_6)-$ ,  $-(C_1-C_6)-O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)O-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-NH-$ ,  $-(C_1-C_6)-C(O)-N((C_1-C_6))-$  또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이며;

$Z^{102}$ 는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 그룹, 또는 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로바이사이클릭 그룹이고;

치환된 헥테로사이클릭 또는 치환된 헥테로바이사이클릭 그룹은 하이드록실, 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 설포아미도, 치환되거나 치환되지 않은 우레이도, 치환되거나 치환되지 않은 카복시아미도, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 옥소, 하나 이상의 질소 원자, 하나 이상의 산소 원자 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 포화, 불포화 또는 방향족의 치환되거나 치환되지 않은 헥테로사이클릭 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체를 가지며;

질소 원자는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹에 의해 독립적으로 임의로 치환되거나;

$R_2$ 는 화학식 B-E의 그룹[여기서, B는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬카보닐, 하이드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬렌카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬카보닐 그룹이고; E는 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헥테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헥테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헥테로아릴설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 헥테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자사이클로알킬카보닐아미노, 치환되거나 치환되지 않은 헥테로아릴카보닐아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이다]이고;

a는 1이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $J_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$ 은  $CR_a$  및 N으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는데, 단  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $J_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 둘 이상은  $CR_a$ 이거나;

a는 0이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 하나는  $NR_a$ 이고,  $D_1$ ,  $G_1$ ,  $L_1$  및  $M_1$  중의 하나는  $CR_a$ 이며, 나머지는  $CR_a$  및 N(여기서,  $R_a$ 는 위에서 정의한 바와 같다)으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

b는 1이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $J_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$ 는  $CR_b$  및 N으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는데, 단  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $J_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 둘 이상은  $CR_b$ 이거나;

b는 0이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 하나는  $NR_b$ 이고,  $D_2$ ,  $G_2$ ,  $L_2$  및  $M_2$  중의 하나는  $CR_b$ 이며, 나머지는  $CR_b$  및 N(여기서,  $R_b$ 는 위에서 정의한 바와 같다)으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

n은 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_1$ 이 각각 F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , CN,  $CO_2CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-CH_2NR_dR_e$ , t-부틸, 피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 치환되거나 치환되지 않은 벤젠설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 카복실, 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 스티릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

## 청구항 3.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_a$ 가 각각 F, Cl, Br, I,  $CH_3$ ,  $NO_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_3$ , CN,  $CO_2CH_3$ ,  $CF_3$ , t-부틸, 피리딜, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 벤질, 치환되거나 치환되지 않은 벤젠설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 카복실, 치환되거나 치환되지 않은 테트라졸릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 스티릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서,  $R_3$  이 H이고;  $R_2$  가 다음 화학식의 그룹인 화합물.

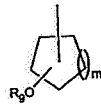


상기식에서,

$n$ 은 1, 2 또는 3이다.

청구항 5.

제1항에 있어서,  $R_3$  이 H이고;  $R_2$  가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



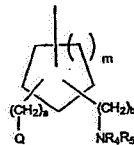
상기식에서,

$m$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

$R_2$ 는 H 또는  $-(CH_2)_pN(R_4)R_5$ 이며,  $p$ 는 2 내지 약 6의 정수이고,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서,  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 알킬, 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 잔기이거나; 또는  $R_4$ ,  $R_5$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 6.

제1항에 있어서,  $R_3$  이 H이고;  $R_2$  가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

$m$ 은 0, 1, 2 또는 3이고;

a 및 b는 각각 독립적으로 0 내지 6의 정수이며;

Q는  $-OR_6$  또는  $-NR_4R_5$  이고;

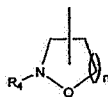
$R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 아미노, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는

$R_4$ ,  $R_5$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성하고;

$R_6$ 은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹이다.

청구항 7.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



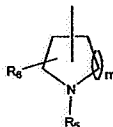
상기식에서,

n은 1, 2 또는 3이고;

$R_4$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이다.

청구항 8.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

m은 0, 1, 2 또는 3이고;



$R_5$ 는 H, 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는 공유 결합,  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$ ,  $-(CH_2)_qC(O)-$ ,  $-C(O)(CH_2)_q-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$ ,  $-(CH_2)_qC(O)-$ ,  $-C(O)(CH_2)_q-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$ 의 알킬 부분은 할로젠, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환되고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는

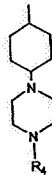
Y와 Z는 함께, 어떤 질소에서 일알킬화 또는 이알킬화될 수 있는 천연 또는 합성 아미노산이고;

$R_6$ 은 수소, 하이드록시, 옥소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬 및 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이며,

단, 질소 원자에 인접한 탄소원자는 하이드록시 그룹에 의해 치환되지 않는다.

청구항 9.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.

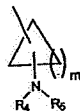


상기식에서,

$R_4$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이다.

청구항 10.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

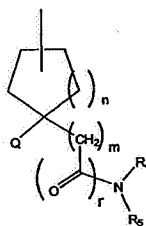
m은 1 내지 6의 정수이고;

$R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는

$R_4$ ,  $R_5$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 11.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

n은 0 내지 4의 정수이고;

r은 0이고 m은 1 내지 6의 정수이거나;

r은 1이고 m은 0 내지 6의 정수이며;

Q는  $-OR_6$  또는  $-NR_4R_5$  이고;

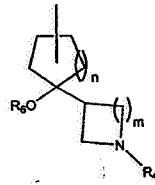
$R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나;

$R_4$ ,  $R_5$  및 이들이 결합되어 있는 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

$R_6$ 은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹이다.

청구항 12.

제1항에 있어서,  $R_3$  이 H이고;  $R_2$  가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

$n$ 은 0 내지 4의 정수이고;

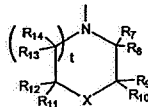
$m$ 은 0 내지 6의 정수이며;

$R_4$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며, Y는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_q-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서,  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이고;

$R_6$ 은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹이다.

청구항 13.

제10항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



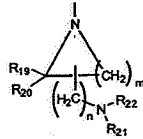
상기식에서,

$R_7$  내지  $R_{14}$ 는 각각 독립적으로, 저급 알킬 또는 수소이거나; 치환체 쌍,  $R_7$ 과  $R_8$ ;  $R_9$ 와  $R_{10}$ ;  $R_{11}$ 과  $R_{12}$ ; 또는  $R_{13}$ 과  $R_{14}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내거나; 또는  $R_7$  및  $R_9$  중의 하나 이상은 시아노,  $CONHR_{15}$ ,  $COOR_{15}$ ,  $CH_2OR_{15}$  또는  $CH_2NR_{15}$  ( $R_{16}$ )이며;  $R_{15}$  및  $R_{16}$ 은 각각 독립적으로, H, 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서,  $p$ 는 0 내지 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHOR<sub>17</sub> 또는 NR<sub>17</sub> 이고; R<sub>17</sub> 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, -C(NH)NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>17</sub> 또는 -C(O)OR<sub>18</sub> (여기서, R<sub>18</sub> 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다)이며; t는 0 또는 1이다.

#### 청구항 14.

제10항에 있어서, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub> 은 각각 독립적으로, 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는 R<sub>19</sub> 와 R<sub>20</sub> 이 함께 산소 원자이며;

R<sub>21</sub> 및 R<sub>22</sub> 는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나;

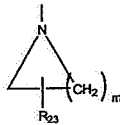
R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

#### 청구항 15.

제10항에 있어서, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



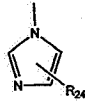
상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

R<sub>23</sub> 은 CH<sub>2</sub>OH, NRR', C(O)NRR' 또는 COOR [여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로, 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다]이다.

청구항 16.

제10항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

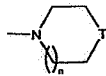


상기식에서,

$R_{24}$  는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 카복실, 시아노,  $C(O)OR_{25}$ ,  $CH_2OR_{25}$ ,  $CH_2NR_{26}$ ,  $R_{27}$  또는  $C(O)NHR_{26}$  이고,  $R_{25}$  는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로아릴이며;  $R_{26}$  및  $R_{27}$  은 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-C(O)-$ ,  $-(CH_2)_p-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-(CH_2)_qO-$ ,  $-(CH_2)_qNH-$  및  $-(CH_2)_qS(O)_r-$  [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는  $R_{26}$ ,  $R_{27}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

청구항 17.

제10항에 있어서,  $R_4$  및  $R_5$  중의 하나 이상이 Y-Z의 그룹이며, Z가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

T는 C(O), S, SO,  $SO_2$ , CHOR 또는 NR이고; R은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹이고;

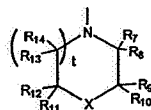
n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 18.

제10항에 있어서,  $R_4$  및  $R_5$  중의 하나 이상이 Y-Z이고, Z가  $-N(R_{28})R_{29}$ 이며;  $R_{28}$  및  $R_{29}$  가 각각 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 시아노알킬이거나;  $R_{28}$  및  $R_{29}$  가 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

청구항 19.

제11항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

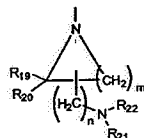
$R_7$  내지  $R_{14}$  는 각각 독립적으로, 저급 알킬 또는 수소이거나; 치환체 쌍,  $R_7$  과  $R_8$ ;  $R_9$  와  $R_{10}$ ;  $R_{11}$  과  $R_{12}$ ; 또는  $R_{13}$  과  $R_{14}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내거나; 또는  $R_7$  및  $R_9$  중의 하나 이상은 시아노,  $\text{CONHR}_{15}$ ,  $\text{COOR}_{15}$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}_{15}$  또는  $\text{CH}_2\text{NR}_{15}$  ( $R_{16}$ )이며;  $R_{15}$  및  $R_{16}$  은 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$  및  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 7원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 헤테로바이사이클릭 그룹을 형성하고;

X는 O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHOR}_{17}$  또는  $\text{NR}_{17}$  이고;  $R_{17}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$  또는  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{18}$  (여기서,  $R_{18}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다)이며;

t는 0 또는 1이다.

청구항 20.

제11항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

$R_{19}$  및  $R_{20}$  은 각각 독립적으로, 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는  $R_{19}$  와  $R_{20}$  이 함께 산소 원자를 나타내며;

$R_{21}$  및  $R_{22}$  는 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$  및  $-(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_r-$  [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나;

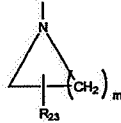
$R_{21}$ ,  $R_{22}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고;

m은 1 내지 6의 정수이며;

n은 0 내지 6의 정수이다.

#### 청구항 21.

제11항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.



상기식에서,

m은 1 내지 6의 정수이고;

$R_{23}$ 은  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NRR}'$ ,  $\text{C(O)NRR}'$  또는  $\text{COOR}$  [여기서, R은 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다]이다.

#### 청구항 22.

제11항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$  및 질소원자가 함께, 다음 화학식의 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

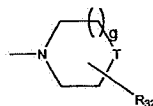


상기식에서,

$R_{24}$ 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 카복실, 시아노,  $\text{C(O)OR}_{25}$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}_{25}$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}_{26}$ ,  $\text{R}_{27}$  또는  $\text{C(O)NHR}_{26}$  이고,  $R_{25}$ 는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로아릴 그룹이며;  $R_{26}$  및  $R_{27}$ 은 각각 독립적으로, H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는  $-\text{C(O)}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-\text{S(O)}_2-$ ,  $-\text{C(O)O}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CONH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}-$  및  $-(\text{CH}_2)_q\text{S(O)}_r-$  [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나; 또는  $R_{26}$ ,  $R_{27}$  및 질소 원자는 함께, 3원 내지 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성한다.

#### 청구항 23.

제11항에 있어서,  $R_4$  및  $R_5$  중의 하나가 Y-Z이고, Z가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

$g$ 는 0 또는 1이고;

$T$ 는  $C(O)$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $CH_2$ ,  $CHOR_{17}$  또는  $NR_{17}$ 이며,  $R_{17}$ 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(O)R_{18}$ , 또는  $-C(O)OR_{18}$ 이고;  $R_{18}$ 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이며;

$R_{32}$ 는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다.

#### 청구항 24.

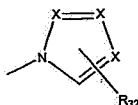
제11항에 있어서,  $R_4$  및  $R_5$  중의 하나 이상이  $Y-Z$ 이고,  $Z$ 가  $-N(R_{28})R_{29}$ 이며;  $R_{28}$  및  $R_{29}$ 가 각각 독립적으로, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬설폰닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 시아노알킬이거나;  $R_{28}$  및  $R_{29}$ 가 질소 원자와 함께, 5원 또는 6원의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 그룹을 형성하는 화합물.

#### 청구항 25.

제8항에 있어서,  $R_5$ 가  $Y-Z$ 이고,  $Z$ 가 화학식  $-N(R_{30})R_{31}$ 의 그룹이며,  $R_{30}$  및  $R_{31}$ 이 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알콕시카보닐, 알콕시알킬, 하이드록시알킬, 아미노카보닐, 시아노, 알킬카보닐 또는 아릴알킬인 화합물.

#### 청구항 26.

제8항에 있어서,  $R_5$ 가  $Y-Z$ 이고,  $Z$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



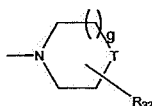
상기식에서,

$X$ 는 각각 독립적으로,  $CH$  또는  $N$ 이고;

$R_{32}$ 는 수소, 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹이다.

#### 청구항 27.

제8항에 있어서,  $R_5$ 가  $Y-Z$ 이고,  $Z$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.





상기식에서,

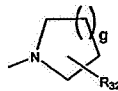
$g$ 는 0 또는 1이고;

$T$ 는 O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CH_2$ ,  $CHOR_{17}$  또는  $NR_{17}$  이며,  $R_{17}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(O)R_{17}$ , 또는  $-C(O)OR_{18}$  이고;  $R_{18}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이며;

$R_{32}$  는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹이다.

청구항 28.

제8항에 있어서,  $R_5$  가 Y-Z이고, Z가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



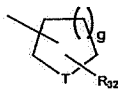
상기식에서,

$g$ 는 0, 1 또는 2이고;

$R_{32}$  는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹이다.

청구항 29.

제8항에 있어서,  $R_5$  가 Y-Z이고, Z가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

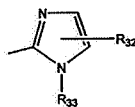
$T$ 는  $C(O)$ , O, S, SO,  $SO_2$ ,  $CH_2$ ,  $CHOR_{17}$  또는  $NR_{17}$  이며,  $R_{17}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 아릴알킬,  $-C(NH)NH_2$ ,  $-C(O)R_{18}$ , 또는  $-C(O)OR_{18}$  이고;  $R_{18}$  은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이며;

$g$ 는 0 또는 1이고;

R<sub>32</sub> 는 수소, 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 그룹이다.

청구항 30.

제8항에 있어서, R<sub>5</sub> 가 Y-Z이고, Z가 다음 화학식의 그룹인 화합물.



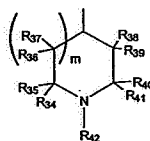
상기식에서,

R<sub>32</sub> 는 수소, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 하이드록시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 알킬카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 티오알콕시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이고;

R<sub>33</sub> 은 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노카보닐, 퍼할로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬카보닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬이다.

청구항 31.

제1항에 있어서, R<sub>3</sub> 이 H이고; R<sub>2</sub> 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.




상기식에서,

m은 0 또는 1이고;

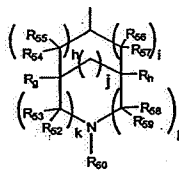
R<sub>34</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>, R<sub>40</sub> 및 R<sub>41</sub> 은 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍, R<sub>34</sub> 와 R<sub>35</sub>; R<sub>36</sub> 과 R<sub>37</sub>; R<sub>38</sub> 과 R<sub>39</sub>; 또는 R<sub>40</sub> 과 R<sub>41</sub> 중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내며;

R<sub>42</sub> 은 H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- [여기서, p는 0 내지 6의 정수이고; q는 0 내지 6의 정수이며; r은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬 그룹이거나;

$R_{42}$ 는 화학식 의 그룹[여기서,  $u$ 는 0 또는 1이고;  $R_{43}$ ,  $R_{44}$ ,  $R_{45}$ ,  $R_{46}$ ,  $R_{47}$ ,  $R_{48}$ ,  $R_{49}$  및  $R_{50}$ 은 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 치환체 쌍,  $R_{43}$ 과  $R_{44}$ ;  $R_{45}$ 와  $R_{46}$ ;  $R_{47}$ 과  $R_{48}$ ; 또는  $R_{49}$ 와  $R_{50}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내며;  $R_{51}$ 은 H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- [여기서,  $p$ 는 0 내지 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이다]이다.

### 청구항 32.

제1항에 있어서,  $R_3$ 이 H이고;  $R_2$ 가 다음 화학식의 그룹인 화합물.




상기식에서,

$h$ ,  $i$ ,  $j$ ,  $k$  및  $l$ 은 독립적으로 0 또는 1이고;

$R_{52}$ ,  $R_{53}$ ,  $R_{54}$ ,  $R_{55}$ ,  $R_{56}$ ,  $R_{57}$ ,  $R_{58}$ ,  $R_{59}$ ,  $R_g$  및  $R_h$ 는 각각 독립적으로, 메틸 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍,  $R_{52}$ 와  $R_{53}$ ;  $R_{54}$ 와  $R_{55}$ ;  $R_{56}$ 과  $R_{57}$ ; 또는  $R_{58}$ 과  $R_{59}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내며;

$R_{60}$ 은 H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 Y-Z이며; Y는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>- [여기서,  $p$ 는 0 내지 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; Z는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

$R_{60}$ 은 화학식 의 그룹[여기서,  $v$ 는 0 또는 1이고;  $R_{61}$ ,  $R_{62}$ ,  $R_{63}$ ,  $R_{64}$ ,  $R_{65}$ ,  $R_{66}$ ,  $R_{67}$  및  $R_{68}$ 은 각각 독립적으로, 저급 알킬 또는 수소이거나; 또는 치환체 쌍,  $R_{61}$ 과  $R_{62}$ ;  $R_{63}$ 과  $R_{64}$ ;  $R_{65}$ 와  $R_{66}$ ; 및  $R_{67}$ 과  $R_{68}$  중의 하나 이상이 함께 산소 원자를 나타내며;  $R_{69}$ 은 H, 치환되거나 치환되지 않은 아자비사이클로알킬 또는 V-L이며; V는 -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>NH-, -CONH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S(O)<sub>r</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;  $p$ 는 0 내지 6의 정수이고;  $q$ 는 0 내지 6의 정수이며;  $r$ 은 0, 1 또는 2이고; L은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이다]이다.

### 청구항 33.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 이러한 환자에게서 한 가지 이상의 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법.

#### 청구항 34.

제33항에 있어서, 단백질 키나제가 KDR, FGFR-1, PDGFR $\beta$ , PDGFR $\alpha$ , IGF-1R, c-Met, Flt-1, Flt-4, TIE-2, TIE-1, Lck, Src, fyn, Lyn, Blk, hck, fgr 및 yes로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 35.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 이러한 환자에게서 과증식성 장애에 영향을 미치는 방법.

#### 청구항 36.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 이러한 환자에게서 혈관형성 과정(angiogenesis)에 영향을 미치는 방법.

#### 청구항 37.

제33항에 있어서, 단백질 키나제가 단백질 세린/트레오닌 키나제 또는 단백질 티로신 키나제인 방법.

#### 청구항 38.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 이러한 환자에게서 한 가지 이상의 궤양을 치료하는 방법.

#### 청구항 39.

제38항에 있어서, 궤양(들)이 세균성 또는 진균성 감염에 의해 유발되거나; 궤양(들)이 무렌(Mooren) 각막궤양이거나; 궤양(들)이 궤양성 대장염 증후군인 방법.

#### 청구항 40.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여함을 포함하여, 이러한 환자에게서 안과 질환, 심혈관성 질환, 암, 크로우-후카세(Crow-Fukase) 증후군(P OEMS), 당뇨병성 질환, 겸상 적혈구 빈혈, 만성 염증, 전신성 낭창, 사구체신염, 활막염, 염증성 장 질환, 크론병, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 조직 이식 거부, 라임병(Lyme's disease), 패혈증, 폰 힙펠 린다우병(von Hippel Lindau disease), 유천포창, 건선, 파제트병(Paget's disease), 다낭 신장 질환, 섬유증, 유육종증, 경변, 갑상선염, 과점조도 증후군, 오슬러-베버-렌두병(Osler-Weber-Rendu disease), 만성 폐색성 폐 질환, 천식, 또는 화상, 외상, 방사선, 발작, 저산소증 또는 허혈증 후의 부종, 난소 과자극 증후군, 자간전증, 기능성 자궁출혈, 자궁내막증, 또는 단순 포진, 대상 포진, 사람 면역결핍증 바이러스, 파라독스바이러스, 원충 또는 톡소플라스마증에 의한 감염을 치료하는 방법.

#### 청구항 41.

제40항에 있어서, 안과 질환이 눈 또는 황반 부종, 눈의 혈관신생성 질환, 공막염, 방사상 각막절개술, 포도막염, 유리체염, 근시, 시와, 만성 망막 박리, 레이저 후 합병증, 결막염, 스타가르츠병(Stargardt's disease), 얼즈병(Eales disease), 망막증 또는 황반 변성인 방법.

#### 청구항 42.

제40항에 있어서, 심혈관성 질환이 아테롬성 동맥경화증, 재발 협착증, 허혈증/재관류 상해, 혈관성 폐색증 및 경동맥 폐쇄성 질병인 방법.

청구항 43.

제40항에 있어서, 암이 고형 종양, 육종, 섬유육종, 골육종, 흑색종, 망막아종, 횡문근육종, 신경교아종, 신경아세포종, 기형암종, 조혈 악성 종양, 카포시(Kaposi) 육종, 호지킨병(Hodgkin disease), 림프종, 골수종, 백혈병 또는 악성 복수증인 방법.

청구항 44.

제40항에 있어서, 당뇨병성 질환이 인슐린 - 의존적 당뇨병 녹내장, 당뇨병성 망막증 또는 미세혈관병증인 방법.

청구항 45.

유효량의 제1항의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여, 이러한 환자에게서 수정능력을 저하시키는 방법.

청구항 46.

제36항에 있어서, 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물이 혈관형성 또는 맥관형성을 증진시키는데 유효한 양으로 투여되는 방법.

청구항 47.

제34항에 있어서, 단백질 키나제가 Tie - 2인 방법.

청구항 48.

제46항에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염, 프로드럭 또는 생물학적 활성 대사물이 프로 - 혈관형성 성장 인자와 배합된 상태로 투여되는 방법.

청구항 49.

제48항에 있어서, 프로 - 혈관형성 성장 인자가 VEGF, VEGF - B, VEGF - C, VEGF - D, VEGF - E, HGF, FGF - 1, FGF - 2, 이의 유도체 및 항유전형 항체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 50.

제46항에 있어서, 환자가 빈혈, 허혈증, 경색, 조직 이식 거부, 외상, 괴저 또는 괴사를 앓고 있는 방법.

청구항 51.

제33항에 있어서, 단백질 키나제 활성이 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 비만 세포 과립감소, 단구 활성화, 염증성 반응 증강 또는 이들이 배합된 상태와 관련이 있는 방법.

청구항 52.

제1항에 있어서,

R<sub>3</sub> 이 H이고;

R<sub>2</sub> 가 -Z<sup>101</sup> -Z<sup>102</sup> 이고;

Z<sup>101</sup> 이 공유 결합, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)O-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))- 또는 치환된 페닐 그룹이며;

Z<sup>102</sup> 가 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 그룹, 또는 치환되거나 치환되지 않은 포화 또는 불포화 헤테로사이클릭 그룹인 화합물.


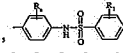
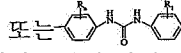
청구항 53.

제52항에 있어서,

Z<sup>101</sup> 이 -CH<sub>2</sub>-C(O)O-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-N(Me), -CH(Me)-C(O)O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)O-, -CH(Me)-C(O)-NH- 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-NH-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Z<sup>102</sup> 가 수소, 메틸, 에틸, N,N-디메틸아미노에틸, N,N-디에틸아미노에틸, 2-페닐-2-하이드록시에틸, 모르폴리노, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐 및 2-하이드록시메틸피롤리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 54.

제53항에 있어서, R<sub>1</sub> 이 ,  또는  이고; Z<sup>100</sup> 이 치환되거나 치환되지 않은 벤조사졸릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴인 화합물.

청구항 55.

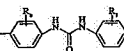
제8항, 제9항, 제10항 및 제53항 중의 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub> 이 화학식

, ,  또는  의 그룹[여기서, R<sub>a</sub>는 단 하나만이 존재하며, 이는 H 또는 F이다]인 화합물.

청구항 56.

제52항에 있어서, Z<sup>101</sup> 이 공유 결합이고; Z<sup>102</sup> 가 임의로 치환된 피리딜인 화합물.

청구항 57.

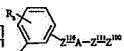
제56항에 있어서, R<sub>1</sub> 이 화학식  의 그룹인 화합물.

청구항 58.

제1항에 있어서,

$R_3$  이 H이고;

$R_2$  가 사이클로펜틸이며;

$R_1$  이 화학식  의 그룹인 화합물.

청구항 59.

제58항에 있어서,

$Z^{110}$  이 수소이고;

A가 O이며;

$Z^{100}$  이 F, COOH,  $NO_2$ , OMe, -COOMe,  $OCF_3$  및  $CF_3$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 페닐, 푸라닐 또는 티에닐인 화합물.

청구항 60.

제58항에 있어서,

$Z^{110}$  이 수소이고;

A가 -O-, -O-( $CR_2$ )<sub>n</sub>-C(O)- 또는 -O-( $CR_2$ )<sub>n</sub>-O-이며;

n이 각각 0 내지 3이고;

$Z^{100}$  이 사이클로헥실, 페닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 이속사졸릴 및 피페리디닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것으로서, 알킬, 알콕시, 할로, 하이드록시 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 61.

제58항에 있어서,  $R^2$ 가 사이클로부틸 및 사이클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 62.

제61항에 있어서,  $R^2$ 가 하이드록시, 알킬, 하이드록시알킬, 카복시알킬 및 페닐알콕시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 63.

제62항에 있어서,  $R_1$ 이 4-페녹시페닐인 화합물.

청구항 64.

제6항에 있어서, m이 2이고; a가 0이며;  $R_6$ 이 H이고; b가 1 또는 2이며;  $R_4$  및  $R_5$ 가 각각 수소인 화합물.

청구항 65.

제8항에 있어서,

m이 0, 1 또는 2이고;

R<sub>5</sub>가 H 또는 Y-Z이며;

R<sub>6</sub>이 수소이고;


Y가 공유 결합, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)-, 또는 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (여기서, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)- 및 -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-의 알킬 부분은 할로젠, 하이드록시 또는 알킬 그룹에 의해 임의로 치환된다)이고;

Z가 수소, 알킬, 임의로 치환된 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 아미노인 화합물.

청구항 66.

제65항에 있어서, Z가 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 메톡시에틸, N-메틸-피페리디닐, (t-부톡시카보닐)(하이드록시)-피페리디닐, 하이드록시피페리디닐, (하이드록시메틸)피페리디닐, (하이드록시)(메틸)피페리디닐, 모르폴리노, (메톡시에틸)피페라지닐, 메틸피페라지닐, 4-피페리디닐피페리디닐, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-이소프로필아미노, N,N-디에틸아미노, 2,3-디하이드록시프로필아미노, 2-하이드록시에틸아미노, 3-하이드록시프로필아미노, 메톡시에틸아미노, 에톡시카보닐메틸아미노, 페닐메틸아미노, N-메틸-N-메톡시아미노, 푸라닐메틸아미노, 피페리디닐에틸아미노, N-(2-N,N-디메틸아미노에틸)-N-메틸아미노, 2-N,N-디메틸아미노에틸아미노, N-메틸-N-(N-메틸피페리딘-4-일)아미노, 2-모르폴리노-에틸아미노, 3-모르폴리노-프로필아미노, 3-이미다졸릴프로필아미노 또는 3-(2-옥소피롤리디닐)프로필아미노인 화합물.

청구항 67.

제8항에 있어서, m이 2이고; R<sub>5</sub>가 Y-Z이며; Y가 -C(O)-이고; Z가 이며, n이 0, 1, 2 또는 3인 화합물.

청구항 68.

제9항에 있어서,

R<sub>4</sub>가 수소 또는 메틸이고;

R<sub>1</sub>이  이고;

A가 O, -N(R)- 및 -N(R)C(O)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

Z<sup>11</sup>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-사이클로알킬-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고;



R이 수소 또는 알킬이며;

n이 0 내지 5이고;

R<sub>a</sub>가 H, OH, F, Cl, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이며;

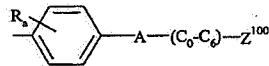
R<sub>b</sub>가 H, CN, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 메틸, 메톡시 및 임의로 치환된 아미노 그룹(당해 상기 아미노 그룹은 알킬, 알콕시알킬, 페닐, 치환된 페닐 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 그룹에 의해 임의로 치환된다)으로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체인 화합물.

청구항 69.

제68항에 있어서, R<sub>b</sub>가 4-메틸페닐티오 또는 2-피리디닐티오인 화합물.

청구항 70.

제9항에 있어서, R<sub>1</sub>이 다음 화학식의 그룹인 화합물.



상기식에서,

Z<sup>100</sup>은 벤조[b]티오펜, 푸라닐 및 티오펜으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 71.

제9항에 있어서, R<sub>a</sub>가 알콕시이고; A가 -NH-C(O)-이며; A와 Z<sup>100</sup> 간에 공유 결합이 있는 화합물.

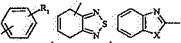
청구항 72.

제1항, 제8항 및 제9항 중의 어느 한 항에 있어서,

R<sub>1</sub>이 화학식  의 그룹이고;

A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)C(O)N(R)-, -N(R)- 및 -N(R)-SO<sub>2</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R이 수소 또는 알킬이고;

Z<sup>100</sup>이  피리디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 또는 옥사졸릴이며;

X가 S, O 또는 NR(여기서, R은 각각 독립적으로 H 또는 Me이다)이고;


$R_a$ 가 H 및 F로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체이며;

$R_b$ 가 H, F, Cl, Br,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , 알킬, 알콕시 및 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체인 화합물.

청구항 73.

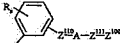
제72항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸이고;  $m$ 이 1, 2 또는 3이며;  $R_5$ 가 Y-Z이고; Y가  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)-$  또는  $-C(O)-(CH_2)_p-$ 이며; Z가 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노 또는 하이드록시알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 74.

제9항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸이고;  $R_1$ 이 이며;  $n$ 이 0 내지 3이고;  $Z^{100}$ 이 인돌릴, 인테닐, 메틸인테닐, 메틸인돌릴, 디메틸아미노페닐, 페닐, 사이클로헥실 및 벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 75.

제9항에 있어서,

$R_1$ 이 화학식 의 그룹이고;

$Z^{100}$ 이 페닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐 및 2,3-디하이드로벤조푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것으로서, F, Cl, CN, 임의로 치환된 알킬,  $-O-$ (임의로 치환된 알킬),  $-COOH$ ,  $-Z^{105}-C(O)N(R)_2$ ,  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-Z^{200}$ ,  $-Z^{105}-N(R)-S(O)_2-Z^{200}$  및  $-Z^{105}-N(R)-C(O)-N(R)-Z^{200}$ 로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 그룹이고;  $Z^{105}$ 가 공유 결합 또는  $(C_1-C_6)$ 이며;  $Z^{200}$ 이  $(C_1-C_6)$ , 페닐 및  $-(C_1-C_6)-$ 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이며;

$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 공유 결합이거나, 또는 알킬, 하이드록시,  $COOH$ , CN 또는 페닐에 의해 임의로 치환된  $(C_1-C_3)$  그룹이고;


A가 O,  $-N(R)-C(O)-N(R)-$ ,  $-N(R)-C(O)-O-$ ,  $-N(R)-$  또는  $-N(R)-C(O)-$ (여기서, R은 H 또는 알킬이다)인 화합물.

청구항 76.

제75항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸인 화합물.

청구항 77.

제8항, 제9항 및 제10항 중의 어느 한 항에 있어서,

$R_1$ 이 이고;

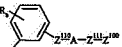
$Z^{100}$  이 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.


청구항 78.

제77항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸이고; A가 -NH-이며;  $R_5$ 가 단지 하나만이 존재하며, 이는 H 또는 F이고;  $Z^{100}$ 이 알킬, 할로,  $CF_3$  및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 79.

제9항에 있어서,

$R_1$ 이  이고;

$Z^{100}$ 이 페닐, 피롤릴, 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 나프틸 및  로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것으로서, F, Cl, Br,  $NO_2$ , 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, CN, 임의로 치환된 알킬, -O- (임의로 치환된 알킬) 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 그룹이고;

$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 임의로 치환된 페닐에 의해 임의로 치환된 ( $C_0$ - $C_3$ )이며;

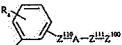
A가 -N(R)-C(O)-N(R)-, -N(R)-S(O)<sub>2</sub>-, -N(R)-C(O)-, -N(R)- 또는 -N(R)-C(O)-O-인 화합물.

청구항 80.

제79항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸이고  $R_5$ 가 단지 하나만이 존재하며 이는 F인 화합물.

청구항 81.

제9항 또는 제66항에 있어서,

$R_1$ 이  이고;

$Z^{100}$ 이 페닐, 이속사졸릴, 테트라하이드로나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피리딜 및 인돌릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것으로서, F, CN,  $NO_2$ , -C(O)H, -CONH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 -O- (임의로 치환된 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 그룹이고;

$Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 독립적으로, 임의로 치환된 ( $C_0$ - $C_3$ )이며;

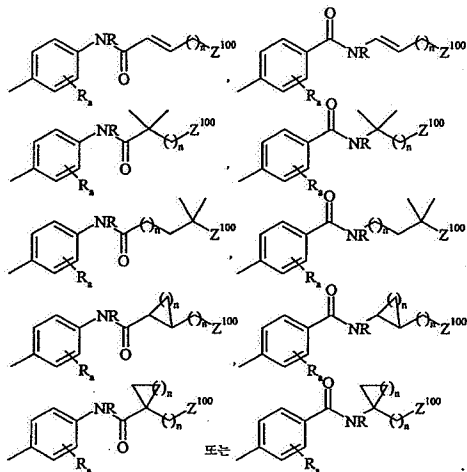
A가 O, -N(R)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R)-, -C(O)-N(R)-, -N(R)-C(O)-O-, -N(R)-C(O)- 또는 -N(R)-인 화합물.

청구항 82.

제81항에 있어서,  $R_4$ 가 메틸이고;  $R_a$ 가 H 또는 메톡시이며;  $Z^{110}$  및  $Z^{111}$ 이 각각 치환되지 않은 화합물.

청구항 83.

제9항에 있어서,  $R_1$ 이 다음 화학식의 그룹인 화합물.

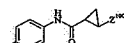


상기식에서,

$R$ 은 H 또는 저급 알킬이고;

$n$ 은 각각 독립적으로 1 내지 6이다.


청구항 84.

제83항에 있어서,  $R_1$ 이 화학식  의 그룹인 화합물.

청구항 85.

제84항에 있어서,  $Z^{100}$ 이 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 86.

제8항, 제9항 및 제10항 중의 어느 한 항에 있어서,  $R_1$ 이  이고;  $Z^{100}$ 이 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 임의로 치환된 그룹인 화합물.

청구항 87.

제11항에 있어서,  $n$ 이 2이고;  $R_6$ 이 H이며;  $m$ 이 1이며;  $r$ 이 1이고;  $R_4$  및  $R_5$ 가 각각 수소인 화합물.

청구항 88.

제64항 또는 제87항에 있어서,  $R_1$ 이 4-페녹시페닐인 화합물.